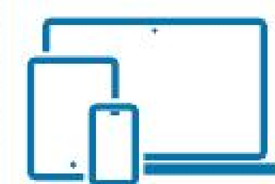


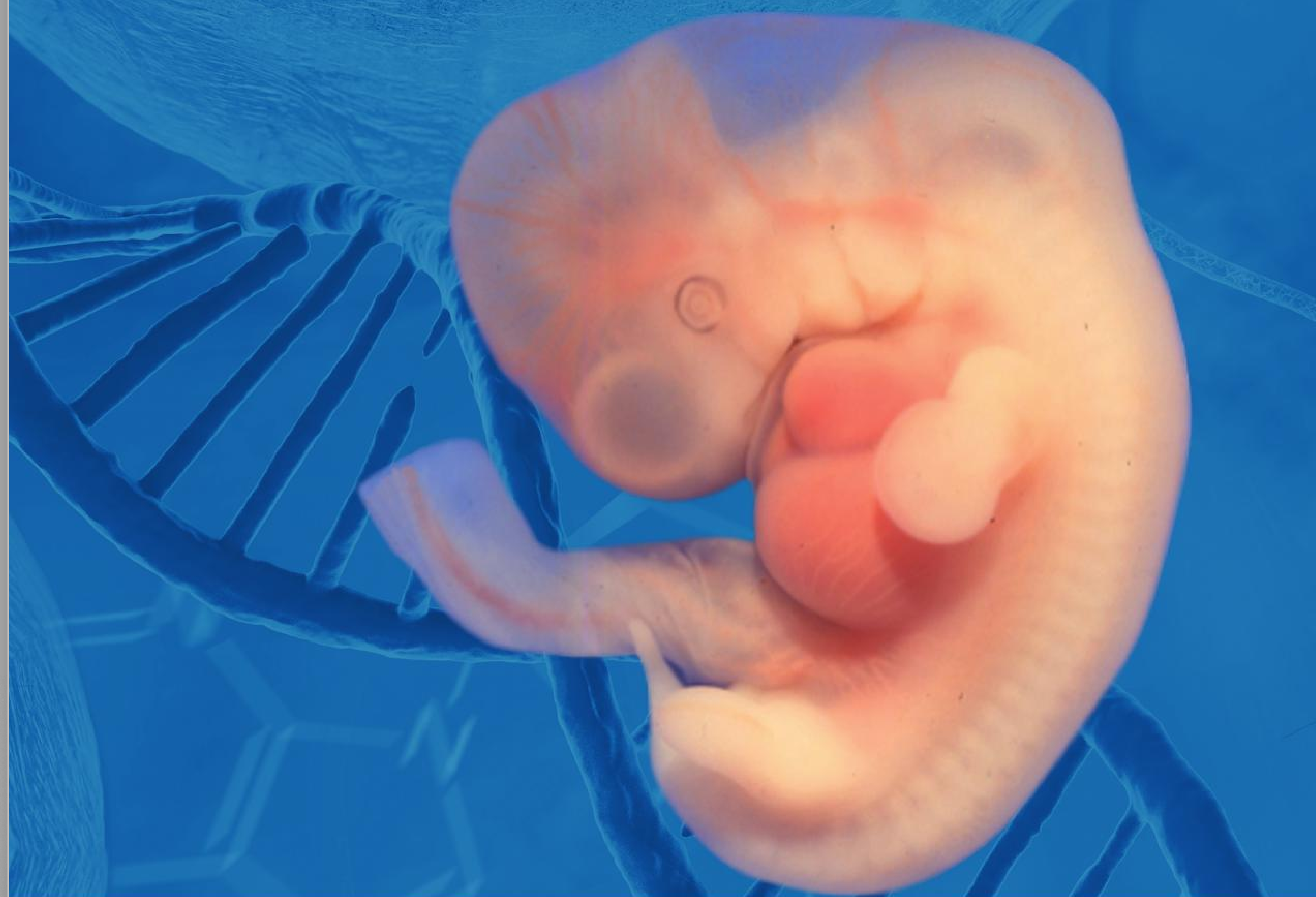


INCLUYE
VERSIÓN
DIGITAL

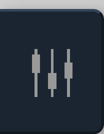
Arteaga Martínez • García Peláez

Embriología Humana y Biología del Desarrollo

3a. EDICIÓN

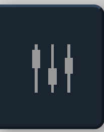


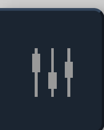
EDITORIAL MEDICA panamericana



Embriología Humana y Biología del Desarrollo

3.ª EDICIÓN





Embriología Humana y Biología del Desarrollo

3.ª EDICIÓN

SEBASTIÁN MANUEL ARTEAGA MARTÍNEZ

Profesor Titular de Biología del Desarrollo de la Facultad de Ciencias de la Salud en la Carrera de Medicina de la Universidad Panamericana (a partir de 1996)
Exprofesor de las asignaturas de Biología del Desarrollo y de Anatomía en la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) (1987-2018)
Expresidente de la Sociedad Mexicana de Anatomía, A.C. (2007-2008)
Expresidente de la Asociación Panamericana de Anatomía (2013-2018)

MARÍA ISABEL GARCÍA PELÁEZ

Jefa del Departamento de Biología Celular y Tisular de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) (a partir de 2015)
Profesora Titular de la asignatura de Histología Médica en la Facultad de Medicina, UNAM
Profesora de Carrera Asociado "C" de la Facultad de Medicina, UNAM
Expresidenta de la Sociedad Mexicana de Anatomía, A.C. (2013-2014)
Exvicepresidenta de la Asociación Panamericana de Anatomía (2013-2018)



BUENOS AIRES • BOGOTÁ • MADRID • MÉXICO
www.medicapanamericana.com



Título de la obra: Embriología humana y biología del desarrollo, 3a Ed.
© 2021, Sebastían Manuel Arteaga Martínez / María Isabel García Peláez
© 2021, Editorial Médica Panamericana, S.A. de C.V.

Primera edición 2013
Primera edición revisada 2014
Segunda edición 2017

Los editores han hecho todos los esfuerzos para localizar a los poseedores del copyright del material fuente utilizado. Si inadvertidamente hubieran omitido alguno, con gusto harán los arreglos necesarios en la primera oportunidad que se les presente para tal fin.

Gracias por comprar el original. Este libro es producto del esfuerzo de profesionales como usted, o de sus profesores, si usted es estudiante. Tenga en cuenta que fotocopiarlo es una falta de respeto hacia ellos y un robo de sus derechos intelectuales.

Las ciencias de la salud están en permanente cambio. A medida que las nuevas investigaciones y la experiencia clínica amplían nuestro conocimiento, se requieren modificaciones en las modalidades terapéuticas y en los tratamientos farmacológicos. Los autores de esta obra han verificado toda la información con fuentes confiables para asegurarse de que ésta sea completa y acorde con los estándares aceptados en el momento de la publicación. Sin embargo, en vista de la posibilidad de un error humano o de cambios en las ciencias de la salud, ni los autores, ni la editorial o cualquier otra persona implicada en la preparación o la publicación de este trabajo, garantizan que la totalidad de la información aquí contenida sea exacta o completa y no se responsabilizan por errores u omisiones o por los resultados obtenidos del uso de esta información. Se aconseja a los lectores confirmarla con otras fuentes. Por ejemplo, y en particular, se recomienda a los lectores revisar el prospecto de cada fármaco que planean administrar para cerciorarse de que la información contenida en este libro sea correcta y que no se hayan producido cambios en las dosis sugeridas o en las contraindicaciones para su administración. Esta recomendación cobra especial importancia con relación a fármacos nuevos o de uso infrecuente.



Visite nuestra página web:
www.medicapanamericana.com

ARGENTINA
Marcelo T. de Alvear 2145 (C1122AAG), Buenos Aires, Argentina.
Tels.: (54-11) 4821-5520 / 2066 / Fax: (54-11) 4821-1214
e-mail: info@medicapanamericana.com

COLOMBIA
Carrera 7ª A No. 69-19, Bogotá D.C., Colombia.
Tel.: (57-1) 345-4508 / 314-5014
Fax: (57-1) 314-5015/ 345-0019
e-mail: infomp@medicapanamericana.com.co

ESPAÑA
Calle Sauceda 10, 5ª Planta (28050) - Madrid, España
Tel.: (34-91) 1317800 / Fax: (34-91) 4570919
e-mail: info@medicapanamericana.es

MÉXICO
Miguel de Cervantes Saavedra No. 233, Piso 8, Ofna. 801,
Col. Granada, Alcaldía Miguel Hidalgo, C.P. 11520
Ciudad de México, México
Tels.: (52-55) 5250-0664
e-mail: infomp@medicapanamericana.com.mx

ISBN 978-607-8546-47-3 (versión digital)
ISBN 978-607-8546-46-6 (versión impresa)



6612.64

Embriología humana y biología del desarrollo / [editores] Sebastián Manuel Arteaga Martínez, María Isabel García Peláez. -- 3ª edición. -- Ciudad de México : Editorial Médica Panamericana, 2021.
1 recurso en línea (xxxvi, 554 páginas)

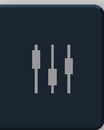
Incluye índice.
Formato HTML
ISBN: 978-607-8546-47-3 (versión digital)

1. Embriología humana. 2. Biología del desarrollo. 3. Morfogénesis. I. Arteaga Martínez, Manuel, editor. II. García Peláez, María Isabel, editor.

Biblioteca Nacional de México

Todos los derechos reservados.
Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida o transmitida en cualquier forma o por cualquier medio, electrónico o mecánico, grabación o por cualquier sistema de almacenamiento y recuperación de información, sin el permiso previo de Editorial Médica Panamericana, S.A. de C.V.

© 2021, EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA, S.A. DE C.V.
Miguel de Cervantes Saavedra No. 233, Piso 8, Ofna. 801,
Col. Granada, Alcaldía Miguel Hidalgo, C.P. 11520,
Ciudad de México, México.



A nuestro creador, por habernos permitido nacer y llegar hasta donde ahora estamos.

A nuestra familia, por el apoyo que siempre nos ha dado.

A la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional (IPN), a la Facultad de Ciencias de la Universidad Autónoma de Madrid, a la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y a la Universidad Panamericana, por habernos dado nuestra formación profesional, y a quienes debemos gran parte de lo que somos.

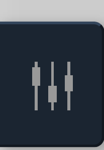
A nuestros profesores y compañeros, por las enseñanzas, amistad y ejemplo que de ellos recibimos; un especial reconocimiento a los doctores Manuel Quero Jiménez (QEPD) y Vicente Navarro Berástegui (QEPD), que tanto influyeron en nuestro desarrollo profesional inicial, y a la Dra. Dolores Saavedra Ontiveros, quien nos abrió la puerta para estudiar el maravilloso tesoro de embriones y fetos humanos que nos ha permitido adquirir el conocimiento necesario para realizar esta obra.

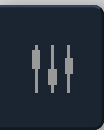
Al Dr. Enrique Graue Wiechers, Rector de la UNAM, a las autoridades de la Facultad de Medicina de la UNAM y de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Panamericana, y especialmente a sus actuales directores, doctores Germán Fajardo Dolchi y Gregorio Tomás Obrador Vera, respectivamente, por darnos la oportunidad de impartir la enseñanza de la embriología humana en esas instituciones y por las facilidades que siempre nos han dado.

A las autoridades y profesores de todas aquellas universidades que confiaron en las ediciones anteriores de esta obra, incluyéndola como uno de los libros de texto recomendados para la asignatura de Embriología o Biología del Desarrollo en sus respectivas instituciones.

A la Editorial Médica Panamericana, por continuar confiando en nosotros y por habernos facilitado los medios para esta nueva edición.

Finalmente, a los embriones y fetos que conforman la Embriofetoteca del Departamento de Anatomía de la Facultad de Medicina de la UNAM, ya que gracias a ellos hemos aprendido a valorar la vida humana aún antes de nacer.





Colaboradores

JORGE ADÁN ALEGRÍA BAÑOS
Médico Cirujano
Profesor Titular de Embriología Humana de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)
México

GUILLERMO AMADOR HERNÁNDEZ
Médico Cirujano y Partero
Profesor Titular de Anatomía de la Facultad de Medicina, UNAM
Profesor de Biología del Desarrollo de la Facultad de Ciencias de la Salud en la Carrera de Medicina de la Universidad Panamericana
México

FRANCISCO ANICETO GARCÍA
Médico Cirujano
Exprofesor de la asignatura de Embriología Humana de la Facultad de Medicina, UNAM
Exprofesor de Biología del Desarrollo de la Facultad de Ciencias de la Salud en la Carrera de Medicina de la Universidad Panamericana
México

JOSÉ GUADALUPE ARRIAGA GARCÍA
Médico Cirujano
Profesor Titular de Anatomía de la Facultad de Ciencias de la Salud en la Carrera de Medicina de la Universidad Panamericana
México

SEBASTIÁN MANUEL ARTEAGA MARTÍNEZ
Doctor en Ciencias
Profesor Titular de Biología del Desarrollo de la Facultad de Ciencias de la Salud en la Carrera de Medicina de la Universidad Panamericana
Exprofesor de las asignaturas de Embriología Humana y de Anatomía de la Facultad de Medicina, UNAM
Exjefe del Departamento de Anatomía de la Facultad de Medicina, UNAM
México

RODOLFO ESTEBAN ÁVILA
Doctor en Medicina y Cirugía
Magíster en Gerencia y Administración en Servicios de Salud
Profesor Adjunto de la Cátedra de Biología Celular, Histología y Embriología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba, Argentina
Docente Investigador. Categoría "1". Ministerio de Educación
Argentina

JESSICA JANNET CASTILLO MORENO
Médica Cirujana
Profesora Titular de la asignatura de Embriología Humana de la Facultad de Medicina, UNAM
México

DORA VIRGINIA CHÁVEZ CORRAL
Doctora en Ciencias
Coordinadora de la Academia de Embriología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Chihuahua
Profesora de Embriología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Chihuahua
México

ESTEBAN CRUZ ARENAS
Maestro en Ciencias
Profesor Titular de la asignatura de Embriología Humana de la Facultad de Medicina, UNAM
México

CARLOS E. DE LA GARZA GONZÁLEZ
Doctor en Medicina
Profesor de Pregrado y Posgrado de Biología del Desarrollo/ Embriología
Exjefe del Departamento de Embriología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León
México

IVÁN VLADIMIR DÁVILA ESCAMILLA
Profesor del Departamento de Embriología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León
México

LAURA GABRIELA FLORES PEÑA
Médica Cirujana
Jefa del Departamento de Genética del Hospital General "Dr. Manuel Gea González"
Profesora Titular de las asignaturas de Embriología Humana y de Genética Clínica de la Facultad de Medicina, UNAM
México

TERESA IMELDA FORTOUL VAN DER GOES
Doctora en Ciencias
Profesora de Carrera Titular "C" de la Facultad de Medicina, UNAM
Profesora de la asignatura de Histología Médica de la Facultad de Medicina, UNAM
Exjefa del Departamento de Biología Celular y Tisular de la Facultad de Medicina, UNAM



[Colaboradores]

Excoordinadora de Ciencias Básicas de la Facultad de Medicina, UNAM
México

ALINE GARCÍA CORTÉS
Médica Cirujana
Exprofesora de la asignatura de Embriología Humana de la Facultad de Medicina, UNAM
Exprofesora de Biología del Desarrollo de la Facultad de Ciencias de la Salud en la Carrera de Medicina de la Universidad Panamericana
México

ADRIÁN GARCÍA CRUZ
Médico Cirujano
Coordinador de Enseñanza del Departamento de Embriología de la Facultad de Medicina, UNAM
México

JUAN B. GARCÍA FLORES
Médico Cirujano
Asistente de la clase de Inmunología e Histología de la Universidad de Monterrey
Colaborador del Laboratorio de Ingeniería Tisular y Medicina Regenerativa de la Universidad de Monterrey
México

MARÍA ISABEL GARCÍA PELÁEZ
Doctora en Ciencias Biológicas
Jefa del Departamento de Biología Celular y Tisular de la Facultad de Medicina, UNAM
Profesora Titular de la asignatura de Histología Médica de la Facultad de Medicina, UNAM
Exprofesora de la asignatura de Embriología Humana de la Facultad de Medicina, UNAM
Exprofesora de la asignatura de Biología del Desarrollo de la Facultad de Ciencias de la Salud en la Carrera de Medicina de la Universidad Panamericana
México

ROBERTO LAZZARINI LECHUGA
Doctor en Ciencias
Técnico Académico Titular B adscrito al Laboratorio Divisional de Microscopia CONFOCAL, División de Ciencias Biológicas y de la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana - Unidad Iztapalapa
México

ADOLFO LEYVA RENDÓN
Médico Cirujano
Neurólogo Clínico y Neurólogo Vascular del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez"
Profesor de Embriología Humana de la Facultad de Medicina, UNAM
México

NORBERTO LÓPEZ SERNA
Doctor en Medicina
Jefe del Departamento de Embriología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León
México

RODOLFO J. MARTÍNEZ BURCKHARDT
Profesor del Departamento de Embriología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León
México

JORGE ALBERTO MARTÍNEZ DÁVILA
Profesor del Departamento de Embriología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León
México

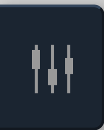
HÉCTOR R. MARTÍNEZ-MENCHACA
Maestro en Ciencias
Profesor de Investigación y de Odontología Pediátrica de la Universidad de Monterrey
Assistant Professor, Department of Orthodontics, Pediatric Dentistry and Special Care, School of Dentistry, Louisville, Kentucky, Estados Unidos
México

ALFREDO NÚÑEZ CASTRUITA
Profesor del Departamento de Embriología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León
México

HILDA GLORIA PÉREZ PINEDA
Maestra en Ciencias
Exprofesora de Embriología Humana de la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional (IPN)
Exprofesora de la asignatura de Biología del Desarrollo de la Facultad de Ciencias de la Salud en la Carrera de Medicina de la Universidad Panamericana
México

ALEJANDRA RAMÍREZ MAGAÑA
Médica Cirujana
Exprofesora de la asignatura de Embriología Humana de la Facultad de Medicina, UNAM
México

GERARDO RIVERA SILVA
Doctor en Morfología y Ciencias
Responsable del Laboratorio de Ingeniería Tisular y Medicina Regenerativa de la Universidad de Monterrey
Profesor de Posgrado de Investigación de la Universidad de Monterrey
Profesor de Pregrado de Histología, Genética, Inmunología y Fotografía Clínica de la Universidad de Monterrey
México



[Colaboradores]

SERGIO SALAZAR-MARIONI
Médico Cirujano
Profesor de Asignatura de la Universidad de Monterrey
México

DONATO SALDÍVAR RODRÍGUEZ
Jefe del Departamento de Ginecoobstetricia y Exdirector de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" de la Universidad Autónoma de Nuevo León
México

MARÍA ELENA SAMAR
Doctora en Medicina y Cirugía
Magíster en Salud Materno Infantil
Profesora Titular Cátedra A de Histología y Embriología de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Córdoba, Argentina
Docente Investigadora Categoría "1". Ministerio de Educación
Argentina

CONCEPCIÓN SÁNCHEZ GÓMEZ
Doctora en Ciencias
Jefa del Laboratorio de Investigación en Biología del Desarrollo y Teratogénesis Experimental del Hospital Infantil de México "Federico Gómez"
México

ROCÍO SÁNCHEZ URBINA
Doctora en Ciencias
Investigadora adscrita al Laboratorio de Investigación en Biología del Desarrollo y Teratogénesis Experimental del Hospital Infantil de México "Federico Gómez"
México

ANTONIO SOTO PAULINO
Médico Cirujano
Profesor Titular de Anatomía de la Facultad de Medicina, UNAM
México

TEÓFILO TOLEDO HIRAY
Médico Cirujano
Profesor de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM
Exprofesor de la asignatura de Embriología Humana de la Facultad de Medicina, UNAM
México

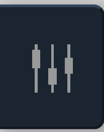
MA. GUADALUPE TREVIÑO-ALANÍS
Doctora en Ciencias
Coordinadora y Profesora de los cursos de Embriología, Anatomía y Neuroanatomía
Departamento de Ciencias Básicas de la Universidad de Monterrey
México

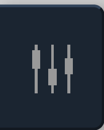
COLABORADORES DE LOS CASOS CLÍNICOS

MARÍA DEL ROCÍO ARCE GONZÁLEZ
Médica Cirujana
Genetista y Oftalmóloga del Hospital General "Dr. Manuel Gea González"
México

AURORA IBARRA ARCE
Maestra en Ciencias
Jefa del Laboratorio de Biología Molecular, División de Genética del Hospital General "Dr. Manuel Gea González"
México

SANDRA ELMA SÁNCHEZ CAMACHO
Bióloga
Citogenetista de la División de Genética del Hospital General "Dr. Manuel Gea González"
México





Prefacio

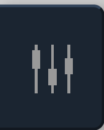
Esta 3.ª edición de *Embriología Humana y Biología del Desarrollo* **mantiene el mismo formato** que las ediciones anteriores, conservando el objetivo fundamental de estar dirigida a los estudiantes y profesionales de las distintas disciplinas de las ciencias de la salud, pero atendiendo las sugerencias y comentarios de algunos lectores, se han incorporado algunos subtemas dentro de diferentes capítulos. Está enfocada a cubrir los objetivos fundamentales que de esta disciplina se señalan en los planes de estudio en las diferentes escuelas y facultades de cualquier universidad en el mundo. Se ha dado especial énfasis en proporcionar la información necesaria para que el alumno alcance las competencias específicas en la asignatura de Embriología Humana, que le permitan comprender este fascinante período de la vida de los seres humanos antes de nacer, así como aplicar este conocimiento a los defectos al nacimiento y correlacionar la información con la anatomía, la histología médica y muchas otras asignaturas que cursará a lo largo de sus estudios. Como libro de texto, permite que el alumno que comienza sus estudios de licenciatura comprenda con facilidad los conceptos y los procesos que ocurren durante el desarrollo prenatal, y al profesional que requiere refrescar sus conocimientos o investigar un hecho concreto, le permite obtener la información con facilidad, actualidad y la suficiente profundidad que necesita.

Los avances alcanzados en las últimas décadas en la biología molecular y la biología del desarrollo, la conclusión del estudio del genoma humano y la infinidad de técnicas que hoy en día se pueden aplicar para el estudio del embrión y el feto antes de nacer, han revolucionado los conocimientos que se tienen sobre el desarrollo prenatal humano y nos obligan a reconsiderar los conceptos clásicos de la embriología, la cronología de los procesos del desarrollo y la manifestación morfofuncional de las estructuras embrionarias, en el contexto de un fenómeno dinámico y cambiante como lo es el desarrollo prenatal. Con esto en mente, hemos tratado de dar en esta obra información actual y enfocada hacia su aplicación clínica, evitando intencionalmente toda aquella información que, aunque muy importante para el especialista o el investigador de esta disciplina, no fuera necesaria para el estudiante que inicia sus estudios universitarios.

En esta 3.ª **edición de la obra se ha hecho actualización de los textos en los capítulos que** así lo requerían y se incorporaron algunos temas que no habían sido considerados en las ediciones anteriores. Además, se han sustituido algunas imágenes por otras de mejor calidad y se incorporaron algunas fotografías e ilustraciones nuevas, reforzando visualmente conceptos abordados en el texto y que requerían algo más que la simple explicación teórica. Asimismo, se aumentó el número de reactivos de autoevaluación en casi todos los capítulos.

Esta nueva edición mantendrá un sitio web en el que habrá mejoras sustanciales en cuanto a su presentación y accesibilidad, actualizando la pestaña de los sitios de interés y de referencias bibliográficas. Pero tal vez la característica más importante de este sitio web es que tendrá una nueva herramienta: la embriofetoteca virtual.

¿Y qué es la embriofetoteca virtual? Es el sitio donde los lectores podrán acceder a cientos de fotografías de embriones y fetos humanos, de diferentes edades gestacionales, normales y anómalos, organizados de una manera didáctica y amigable, en el que cada caso incluirá tantas imágenes como sean necesarias de los diferentes aspectos morfológicos del caso en cuestión y permitirán al lector identificar las características morfológicas de una edad determinada

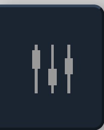


de los embriones/fetos humanos, y de las diferentes combinaciones de alteraciones que se pueden presentar en los casos más complejos. Sin temor a equivocarnos, les podemos asegurar que un recurso así no existe en la actualidad en ningún otro libro de esta disciplina. Prácticamente el cien por ciento de estas imágenes fotográficas corresponden a embriones y fetos de la Embriofetoteca del Departamento de Anatomía de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, la cual es el fruto del trabajo desarrollado por los responsables de este libro y por la Dra. Dolores Saavedra Ontiveros, durante más de 30 años. Es justo también reconocer la participación de un gran número de entusiastas colaboradores a lo largo de este lapso, a quienes agradecemos infinitamente su devoción por este fascinante campo del conocimiento. A todas estas imágenes tendrán libre acceso todos los poseedores de la obra impresa.

Especial cuidado se ha hecho en utilizar la terminología embriológica y anatómica actual, siguiendo los lineamientos proporcionados por la Federative International Programme on Anatomical Terminologies (FIPAT; *Terminologia Embryologica. International Embryological Terminology.* Alemania: Editorial Thieme; 2013), por los avances del proyecto Simposio Iberolatinoamericano de Terminología Anatómica (SILAT) y por la Real Academia Nacional de Medicina (Diccionario de Términos Médicos. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2012). Se evitó, en la medida de lo posible, el uso de epónimos y de los términos utilizados regionalmente.

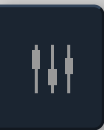
Esta 3.ª edición del libro, como las anteriores, sigue dividida en dos grandes secciones, con un total de 27 capítulos. En la primera parte, que comprende del Capítulo 1 al 14, se abordan todos aquellos temas relacionados con la embriología general, comenzando por la introducción y conceptos básicos del desarrollo (Capítulo 1) y terminando con los errores de la morfogénesis y el diagnóstico prenatal (Capítulo 14). En la segunda parte, del Capítulo 15 al 27, se revisa la organogénesis de todos los sistemas orgánicos y cavidades de nuestro cuerpo, terminando con el capítulo sobre la fisiología materna, el nacimiento y el recién nacido. Cada uno de los capítulos cuenta con sus objetivos, un índice de contenidos que facilita la localización rápida de los temas y subtemas, con un cuerpo de información, cuadros y figuras, que varían según el tema de cada capítulo, con correlación clínica de los contenidos, resumen, lecturas recomendadas esenciales y reactivos de autoevaluación. En la mayoría de los capítulos, fundamentalmente de la segunda parte, se incluyen casos clínicos referentes al tema, que terminan con una serie de reflexiones o preguntas, cuyo análisis y respuesta pueden ser revisadas en el sitio web habilitado para este libro. De igual manera, todos los capítulos cuentan con reactivos de autoevaluación, cuya respuesta se puede encontrar en el sitio web. La obra está profusamente ilustrada con más de 400 figuras, formadas por más de 800 esquemas y fotografías en color, de embriones, fetos y pacientes que muestran las características de las estructuras durante las diferentes etapas del desarrollo normal y en diferentes situaciones patológicas.

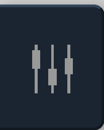
A lo largo del libro se ha tratado de mantener una estructura uniforme, con textos amigables y concisos, evitando la información innecesaria que desvía la atención del lector y que generalmente solo hace más larga y engorrosa su lectura; para aquellos que necesiten hacer una revisión exhaustiva del tema, seguramente encontrarán en las lecturas recomendadas aquella que les puede ser de utilidad. El libro está ilustrado con esquemas de altísima calidad, con un código de colores que se mantiene a todo lo largo de la obra y que seguramente permitirá a los lectores la fácil identificación de las estructuras y su origen embrionario. Las fotografías de embriones, fetos, pacientes, etcétera, son las pertinentes en cada capítulo y permitirán al estudiante darse cuenta de cómo son y el grado de dificultad que tiene la identificación de las estructuras en la realidad.



En la obra han participado varios connotados embriólogos, biólogos moleculares, genetistas, etcétera, de diferentes universidades e instituciones mexicanas y del extranjero, pretendiendo que sea un libro de texto no solo para una institución educativa o un país, sino para todas aquellas escuelas y facultades de cualquier universidad y país cuyo programa incluya la asignatura de Embriología o Biología del Desarrollo. Esperamos haber alcanzado este objetivo y que sea de utilidad en cualquier lugar del mundo donde haya un interesado de la embriología humana.

Manuel Arteaga Martínez
Ma. Isabel García Peláez





Prólogo

Este valioso y útil libro dedicado a la embriología humana nos hace recordar que en el estudio del embrión se involucra también una etapa previa, la fertilización o fecundación; y una posterior, el nacimiento. De tal manera, el estudio comprende todo un proceso biológico que se extiende entre ambos extremos, y en ese lapso se desarrolla ese nuevo ser.

Esta disciplina, clásicamente morfológica y en una época conocida como “anatomía del desarrollo”, estuvo estrechamente vinculada, por un lado, con la anatomía del adulto y, por el otro, con la citología y la histología. En la actualidad se agregó la biología molecular y por supuesto la genética, entre otras disciplinas. Por ello, se la considera actualmente como “biología del desarrollo”. De esta manera entenderemos mejor su título: *Embriología Humana y Biología del Desarrollo*. Por lo tanto, la embriología constituye una encrucijada donde todas estas disciplinas se reúnen para poder entender el fascinante mundo de la creación del ser humano. Pero el asombro es mayor cuando gracias a ella podemos comprender cómo se producen los defectos congénitos en el individuo.

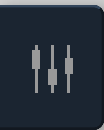
Es una disciplina que se caracteriza por tener un gran dinamismo, mucho mayor que las otras anteriormente enunciadas. Los órganos crecen y se desarrollan en semanas. Se desplazan y posicionan para tomar su lugar definitivo en el recién nacido. Nuestra curiosidad queda atrapada por la rápida evolución de la misma naturaleza. En definitiva, nos permite entender cómo nos desarrollamos y sus posibles fallas. Hoy se sabe que, en esta gran orquesta embriogénica, algunos instrumentos desafinados –como interacciones celulares y moleculares– son los responsables de esos defectos congénitos, que van desde leves hasta graves, algunos comprometiendo la vida del recién nacido o aun precozmente en el período fetal.

Somos afortunados de vivir en estas épocas de conocimientos y avances tecnológicos en la medicina, sin dejar de recordar a quienes con sus observaciones y estudios han permitido el desarrollo de la embriología. Nos podemos remontar a la antiquísima medicina egipcia, mesopotámica, hindú y china; continuándose con los griegos y finalmente los romanos, empezando así la historia de la embriología. Luego fueron apareciendo en los últimos siglos reconocidos investigadores. Tampoco debemos olvidar los aportes de nuestras civilizaciones americanas precolombinas, si bien lo realmente asombroso es ver que en esta disciplina se plasma el conocimiento de todos ellos.

Esta 3.ª edición de *Embriología Humana y Biología del Desarrollo*, actualizada, resulta de gran utilidad para los estudiantes que cursan esta asignatura, y también para aquellos que ya ejercen la profesión como texto de consulta.

En este libro aparecen conceptos sobre control de la concepción, fertilización asistida, concepción extracorpórea, aborto, etcétera, temas de gran impacto social que le permitirán al estudiante hacer aportes con fundamentos sobre las distintas posiciones que se plantean. Esta es otra de las características que tiene esta disciplina morfobiológica sobre las restantes: la inmediatez de su aplicación en el campo médico.

El libro consta de dos secciones, una de embriología general y otra de organogénesis, con 14 y 13 capítulos, respectivamente. En la primera sección se detallan algunos conceptos básicos iniciales (celulares, moleculares, etc.), la fertilización, el desarrollo de los períodos embrionario y fetal y los anexos embrionarios. Finaliza con dos capítulos sobre embarazos múltiples y errores de la morfogénesis y diagnóstico prenatal. En la segunda sección se explican el desarrollo



de las cavidades corporales, de la cara y del cuello, de los ojos y oídos, de los miembros y de los sistemas esquelético, muscular, digestivo, respiratorio, cardiovascular, urogenital, nervioso y tegumentario. Finaliza con un capítulo sobre fisiología materna durante el embarazo y sobre aspectos del nacimiento y del recién nacido. El texto, junto con las fotografías de excelente calidad y las ilustraciones sumamente didácticas, son una invitación a descubrir qué, cómo y por qué suceden cada una de las etapas del desarrollo.

En cuanto a los autores, los doctores Manuel Arteaga Martínez e Isabel García Peláez, son dos destacados profesores e investigadores de las ciencias morfológicas, reconocidos en su país e internacionalmente por su dedicación, estudio y capacidad docente en la temática que abarca esta espléndida obra. En estas páginas dan holgadas muestras de ello.

Es también digno de resaltar que los autores responsables de esta obra han plasmado en ella toda la experiencia acumulada durante más de tres décadas en el estudio de embriones y fetos humanos obtenidos de abortos espontáneos en la Ciudad de México. En este lapso han logrado reunir un impresionante acervo de este valiosísimo material de estudio, el cual se encuentra en la Facultad de Medicina de la UNAM –el que hemos visitado en varias oportunidades– y que en la actualidad es una de las colecciones más grandes en el mundo de embriones y fetos humanos, normales y anormales, deseosos de ser estudiados y aportar conocimiento en este campo de la ciencia. La casi totalidad de las fotografías mostradas en este libro son parte de dicho acervo. Ahora en esta nueva edición reforzarán el sitio web que se asocia con el libro, en lo que los autores han denominado la "Embriofetoteca virtual", que seguro será de gran utilidad para cualquier estudioso del desarrollo prenatal humano.

Estimados lectores, estudiantes y profesionales de la salud, los invito a la lectura y estudio de este maravilloso libro sobre el desarrollo normal y anormal del ser humano, que les permitirá descubrir la magnífica obra de la naturaleza… y de Dios en esta tierra. Mis cordiales felicitaciones a los autores.

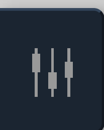
Acad. Prof. Dr. Ricardo Jorge Losardo

Profesor Titular, Escuela de Posgrado, Facultad de Medicina, Universidad del Salvador (USAL), ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Miembro Honorario Nacional de la Asociación Médica Argentina.

Presidente de la Academia Panamericana de Anatomía y Presidente Honorario de la Asociación Panamericana de Anatomía.

Miembro Consultor del Comité Internacional de Ciencias Morfológicas (ICMS).



Presentación de materiales complementarios

Embriología Humana y Biología del Desarrollo, en su 3.ª edición, cuenta con material complementario para el estudiante y para el docente, con el objetivo de facilitar el aprendizaje del primero y el apoyo de la enseñanza para el segundo. En su sitio web encontrará:

- **Embriofetoteca virtual**
  Novedoso recurso que se incorpora a esta 3.ª edición. En este podrán acceder a cientos de fotografías de embriones y fetos humanos, normales y anómalos, organizados de una manera didáctica y amigable, mediante las cuales podrán identificar las características morfológicas de los embriones y fetos, así como de las diferentes combinaciones de alteraciones que se pueden presentar en las alteraciones complejas.

- **Autoevaluaciones de opción múltiple**
  En este apartado el lector podrá poner a prueba los conocimientos adquiridos durante la lectura, o bien, tener una herramienta de apoyo para el aprendizaje, ya que es un material interactivo que le permitirá una práctica constante.

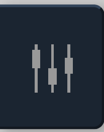
- **Autoevaluaciones complementarias**
  Se realizan preguntas abiertas que otorgan al alumno una oportunidad para autoevaluarse; además, servirá al alumno como un resumen, ya que se encuentra descargable en PDF.

- **Imágenes y cuadros**
  El lector encontrará todas las figuras y cuadros de la obra para una consulta detallada.

- **Casos clínicos**
  Estos facilitarán el análisis y aplicación de conocimiento de una forma fácil y práctica.

- **Ejercicios clínicos**
  Son una práctica visual a través de la cual se hacen preguntas tomando como base algunas imágenes. Estos ejercicios facilitarán al alumno una práctica previa antes de una prueba.

- **Lecturas recomendadas y enlaces de interés**
  Referencias bibliográficas actuales y de interés en caso de requerir ampliar la información y conocimiento de la versión impresa.



Índice

XI PREFACIO

XV PRÓLOGO

1 SECCIÓN 1
EMBRIOLOGÍA GENERAL

3 CAPÍTULO 1
INTRODUCCIÓN Y CONCEPTOS BÁSICOS. ETAPAS DEL DESARROLLO
Norberto López Serna y Carlos E. de la Garza González

- OBJETIVOS - 3
- INTRODUCCIÓN - 3
- UN VISTAZO HISTÓRICO - 4
- CONCEPTOS BÁSICOS - 5
- ETAPAS DEL DESARROLLO - 5
- TERMINOLOGÍA - 6
- RESUMEN - 8
- AUTOEVALUACIÓN - 9

11 CAPÍTULO 2
CONCEPTOS BÁSICOS DE LA SEÑALIZACIÓN MOLECULAR EN EL DESARROLLO
Concepción Sánchez Gómez y Roberto Lazzarini Lechuga

- OBJETIVOS - 11
- INTRODUCCIÓN - 11
- WNT/FRIZZLED - 12
  - Vías de señalización y función - 12
- SONIC HEDGEHOG - 13
  - Vía de señalización - 13
  - Función - 13
- FACTORES DE CRECIMIENTO TRANSFORMANTE β Y PROTEÍNAS MORFOGENÉTICAS DEL HUESO - 13
  - Vías de señalización - 14
  - Función - 15
- FACTORES DE CRECIMIENTO Y RECEPTORES CON ACTIVIDAD TIROSINA-CINASA - 16
  - Vía de señalización - 16
  - Función - 16
- RECEPTOR NOTCH - 16
  - Vías de señalización - 17
  - Función - 17
- VÍA DE SEÑALIZACIÓN DEPENDIENTE DE LA CINASA HIPPO - 17



[Índice]

Vías de señalización - 17
Función - 18
VÍA DE SEÑALIZACIÓN DEPENDIENTE DE SEMAFORINAS - 19
Función - 19
PERSPECTIVAS - 20
RESUMEN - 20
AUTOEVALUACIÓN - 21

23 CAPÍTULO 3
CICLO CELULAR, MITOSIS Y MEIOSIS
Concepción Sánchez Gómez y Rocío Sánchez Urbina

OBJETIVOS - 23
INTRODUCCIÓN - 23
CICLO CELULAR - 24
Regulación del ciclo celular - 24
MITOSIS - 25
Profase - 26
Metafase - 27
Anafase - 27
Telofase - 27
MEIOSIS - 27
Meiosis I - 28
Meiosis II - 28
ERRORES EN LA MEIOSIS - 29
RESUMEN - 30
AUTOEVALUACIÓN - 31

33 CAPÍTULO 4
GAMETOGÉNESIS. FORMACIÓN DEL ESPERMATOZOIDE Y DEL OVOCITO
Manuel Arteaga Martínez, Isabel García Peláez y Adrián García Cruz

OBJETIVOS - 33
INTRODUCCIÓN - 33
ORIGEN Y MIGRACIÓN DE LAS CÉLULAS GERMINALES PRIMORDIALES - 34
GAMETOGÉNESIS EN EL HOMBRE: ESPERMATOGÉNESIS - 35
Túbulos seminíferos - 35
ESPERMATOZOIDES ANÓMALOS - 39
Anomalías cromosómicas - 39
Anomalías morfológicas - 40
Espermatozoides con movilidad anómala - 40
Formación del semen - 40
Control hormonal de la espermatogénesis - 40
ALTERACIONES DE LA FERTILIDAD MASCULINA - 41
Síndrome de Klinefelter - 41
Oligozoospermia - 42
Azoospermia - 42
Teratozoospermia - 42



Astenozoospermia - 42
GAMETOGÉNESIS EN LA MUJER: OVOGÉNESIS - 42
Desarrollo prenatal de los ovocitos - 42
Desarrollo posnatal de los ovocitos - 43
OVOCITOS Y FOLÍCULOS ANÓMALOS - 45
Aneuploidías - 45
Poliploidías - 46
Folículos anómalos - 46
CICLO SEXUAL FEMENINO - 46
Ciclo ovárico y su control hormonal - 46
Ciclo menstrual o uterino - 49
Cambios de las tubas uterinas - 51
Cambios en el cuello uterino y el moco cervical - 51
Cambios en el epitelio vaginal - 52
REGULACIÓN MOLECULAR - 53
Espermatogénesis - 53
Ovogénesis - 53
RESUMEN - 54
AUTOEVALUACIÓN - 55

57 CAPÍTULO 5
PROCESOS BÁSICOS DEL DESARROLLO
Isabel García Peláez y Manuel Arteaga Martínez

OBJETIVOS - 57
INTRODUCCIÓN - 57
CRECIMIENTO - 58
DIFERENCIACIÓN CELULAR - 58
Especificación de la diferenciación - 58
Células madre - 58
CAMBIOS EN LA FORMA CELULAR - 59
MUERTE CELULAR PROGRAMADA - 60
Apoptosis - 60
Autofagia - 60
MOVIMIENTO CELULAR - 60
Migración celular en grupo - 60
Migración celular individual - 61
ALTERACIONES EN LA MIGRACIÓN CELULAR - 62
AFINIDAD CELULAR DIFERENCIAL - 63
Tipos de cadherinas - 64
RESUMEN - 65
AUTOEVALUACIÓN - 66

69 CAPÍTULO 6
FERTILIZACIÓN. EL INICIO DE UNA NUEVA VIDA
Carlos E. de la Garza González

OBJETIVOS - 69

INTRODUCCIÓN - 69
TRANSPORTE Y PREPARACIÓN DE LOS GAMETOS PARA LA FERTILIZACIÓN - 70
Transporte del ovocito - 70
Transporte de los espermatozoides - 70
Maduración de los espermatozoides - 72
Encuentro de los gametos y reacción acrosómica - 73
FERTILIZACIÓN - 74
Mecanismos para evitar la poliespermia - 75
Resultados de la fertilización - 75
Transporte del cigoto - 75
VARIACIONES EN EL SEMEN - 75
FERTILIZACIÓN ASISTIDA - 75
RESUMEN - 78
AUTOEVALUACIÓN - 79

81 CAPÍTULO 7
DESARROLLO EMBRIONARIO PRESOMÍTICO: LA PRIMERA SEMANA
Manuel Arteaga Martínez, Isabel García Peláez y Carlos E. de la Garza González

OBJETIVOS - 81
INTRODUCCIÓN - 81
ESTADIOS U HORIZONTES EMBRIONARIOS - 82
EDAD GESTACIONAL - 82
SEGMENTACIÓN DEL CIGOTO - 82
Primeros blastómeros. Etapa de mórula - 83
FORMACIÓN DEL BLASTOCISTO - 83
TRANSPORTE DEL EMBRIÓN DURANTE LA PRIMERA SEMANA - 85
POTENCIALIDAD CELULAR. IMPRONTA GENÓMICA - 85
ALTERACIONES DE LA SEGMENTACIÓN - 86
RESUMEN - 87
AUTOEVALUACIÓN - 88

91 CAPÍTULO 8
DESARROLLO EMBRIONARIO PRESOMÍTICO: LA SEGUNDA SEMANA
Manuel Arteaga Martínez, Isabel García Peláez y Teófilo Toledo Hiray

OBJETIVOS - 91
INTRODUCCIÓN - 91
BLASTULACIÓN. DISCO EMBRIONARIO BILAMINAR - 92
IMPLANTACIÓN - 92
Reacción decidual - 95
ALTERACIONES DE LA IMPLANTACIÓN - 96
Aborto espontáneo temprano - 96
Implantación ectópica intrauterina - 98
Implantación ectópica extrauterina - 98
Placenta acreta o adherida - 98
RESUMEN - 99
AUTOEVALUACIÓN - 100



103 **CAPÍTULO 9**
DESARROLLO EMBRIONARIO PRESOMÍTICO: LA TERCERA SEMANA
Isabel García Peláez y Manuel Arteaga Martínez

OBJETIVOS - 103
INTRODUCCIÓN - 103
GASTRULACIÓN. FORMACIÓN DEL DISCO EMBRIONARIO TRILAMINAR: ECTODERMO, MESODERMO Y ENDODERMO - 104
Línea primitiva - 104
TERATOMA SACROCOCCÍGEO - 106
Desarrollo de las capas germinativas - 106
Notocorda - 107
NEURULACIÓN. FORMACIÓN DE LA PLACA NEURAL, EL TUBO NEURAL Y LAS CRESTAS NEURALES - 108
DEFECTOS DEL TUBO NEURAL - 109
SEGMENTACIÓN Y DELAMINACIÓN DEL MESODERMO - 109
Mesodermo axial - 110
Mesodermo paraaxial - 110
Mesodermo intermedio - 111
Mesodermo lateral - 111
INICIO DEL DESARROLLO DEL SISTEMA CIRCULATORIO - 112
Desarrollo de los vasos sanguíneos - 112
Formación de las células sanguíneas - 113
Inicio de la formación del corazón - 114
RESUMEN - 114
AUTOEVALUACIÓN - 115

117 **CAPÍTULO 10**
DESARROLLO EMBRIONARIO SOMÍTICO: DE LA TERCERA A LA OCTAVA SEMANA (ETAPA DE ORGANOGÉNESIS)
Manuel Arteaga Martínez e Isabel García Peláez

OBJETIVOS - 117
INTRODUCCIÓN - 117
ABORTO - 118
Aborto espontáneo - 118
Aborto inducido - 118
PLEGAMIENTO O TUBULACIÓN DEL EMBRIÓN - 118
Plegamientos cefálico y caudal - 118
Plegamiento lateral - 121
MORFOLOGÍA DEL EMBRIÓN EN LA ETAPA EMBRIONARIA SOMÍTICA - 121
Semana 3 - 121
Semana 4 - 124
Semana 5 - 124
Semana 6 - 127
Semana 7 - 127
Semana 8 - 128
ESTIMACIÓN DE LA EDAD MORFOLÓGICA DEL EMBRIÓN - 130

[Índice]

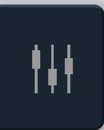
RESUMEN - 132
AUTOEVALUACIÓN - 133

135 CAPÍTULO 11
DESARROLLO FETAL: DE LA NOVENA SEMANA AL NACIMIENTO
Manuel Arteaga Martínez e Isabel García Peláez

OBJETIVOS - 135
INTRODUCCIÓN - 135
PÉRDIDA TARDÍA DEL EMBARAZO - 136
FISIOPATOLOGÍA DEL ABORTO ESPONTÁNEO - 136
CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS FETALES - 137
Semana 9 - 138
Semanas 10 a 13 - 139
Semanas 14 a 16 - 139
Semanas 17 a 20 - 141
Semanas 21 a 25 - 141
Semanas 26 a 30 - 143
Semanas 31 a 38 - 143
NACIMIENTO PREMATURO - 146
Bajo peso al nacer - 147
Prematuros o pretérmino - 147
Retraso del crecimiento intrauterino - 147
CÁLCULO DE LA FECHA PROBABLE DE NACIMIENTO - 147
EMBARAZO PROLONGADO O POSMADURO - 147
ESTIMACIÓN DE LA EDAD MORFOLÓGICA DEL FETO - 149
RESUMEN - 151
AUTOEVALUACIÓN - 152

155 CAPÍTULO 12
ANEXOS EMBRIONARIOS. ECOLOGÍA FETAL
Isabel García Peláez, Manuel Arteaga Martínez y Teófilo Toledo Hiray

OBJETIVOS - 155
INTRODUCCIÓN - 155
AMNIOS - 156
Líquido amniótico - 157
ALTERACIONES DEL AMNIOS Y DEL LÍQUIDO AMNIÓTICO - 157
Síndrome de bridas amnióticas o secuencia de la rotura del amnios - 157
Oligohidramnios - 159
Polihidramnios - 159
Rotura prematura de membranas - 159
SACO VITELINO - 160
DIVERTÍCULO ILEAL (DE MECKEL) - 161
ALANTOIDES - 161
CORION - 161
Vellosidades coriónicas - 162
PLACENTA - 165



Decidua - 165
Desarrollo y estructura de la placenta - 166
Circulación placentaria - 166
Membrana placentaria - 168
Funciones de la placenta - 168
Implantación de la placenta - 170
ALTERACIONES DE LA PLACENTA - 170
Placenta previa - 170
Placenta acreta, increta y percreta - 170
Enfermedad trofoblástica gestacional - 171
CORDÓN UMBILICAL - 172
ALTERACIONES DEL CORDÓN UMBILICAL - 172
Arteria umbilical única - 172
Cordón corto - 173
Cordón largo - 173
Nudos del cordón - 173
Circular del cordón - 173
Prolapso del cordón - 174
RESUMEN - 175
AUTOEVALUACIÓN - 176

179 CAPÍTULO 13
EMBARAZO MÚLTIPLE
Manuel Arteaga Martínez y Isabel García Peláez

OBJETIVOS - 179
INTRODUCCIÓN - 179
EMBARAZO GEMELAR DICIGÓTICO - 180
EMBARAZO GEMELAR MONOCIGÓTICO - 180
EMBARAZO GEMELAR MONOCIGÓTICO CON SEPARACIÓN INCOMPLETA - 186
OTRAS FORMAS DE EMBARAZO MÚLTIPLE - 187
Embarazo triple, cuádruple y demás - 188
Superfetación - 188
Superfecundación - 188
RESUMEN - 189
AUTOEVALUACIÓN - 190

193 CAPÍTULO 14
ERRORES DE LA MORFOGÉNESIS. DIAGNÓSTICO PRENATAL
Isabel García Peláez, Manuel Arteaga Martínez y Laura G. Flores Peña

OBJETIVOS - 193
INTRODUCCIÓN - 193
CLASIFICACIÓN DE LOS ERRORES DE LA MORFOGÉNESIS - 194
Patogenia - 194
TIPOS DE ALTERACIONES MORFOLÓGICAS - 196
Patrones - 197
Etiología - 198



SÍNDROME CATCH-22. MICRODELECIÓN 22q11.2 - 203
PRINCIPIOS DE LA TERATOGÉNESIS - 207
DIAGNÓSTICO PRENATAL - 210
INDICACIONES GENERALES DE LAS TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO PRENATAL - 210
Técnicas de diagnóstico prenatal - 210
RESUMEN - 213
AUTOEVALUACIÓN - 214

217 SECCIÓN 2
ORGANOGÉNESIS

219 CAPÍTULO 15
DESARROLLO DE CAVIDADES CORPORALES
Jessica Castillo Moreno y Jorge Alegría Baños

OBJETIVOS - 219
INTRODUCCIÓN - 219
FORMACIÓN DEL CELOMA INTRAEMBRIONARIO - 220
Cavidad corporal primitiva - 220
Mesenterios - 221
CIERRE DE LA PARED VENTRAL DEL CUERPO - 223
ALTERACIONES DE LA PARED CORPORAL - 224
DIVISIÓN DEL CELOMA INTRAEMBRIONARIO - 226
Membranas pleuropericárdicas y pleuroperitoneales - 226
DESARROLLO DEL DIAFRAGMA - 227
Cambio postural e inervación - 230
HERNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÉNITA - 230
Hernia posterolateral o de Bochdalek - 230
Hernia anterior o de Morgagni - 231
Hernia hiatal - 232
RESUMEN - 232
AUTOEVALUACIÓN - 233

235 CAPÍTULO 16
DESARROLLO DE CARA Y CUELLO
Manuel Arteaga Martínez, Isabel García Peláez, María Elena Samar y Rodolfo Esteban Ávila

OBJETIVOS - 235
INTRODUCCIÓN - 235
APARATO FARÍNGEO - 236
Arcos faríngeos - 236
Bolsas faríngeas - 239
Surcos faríngeos - 239
Membranas faríngeas - 239
FORMACIÓN DE LA CARA - 240
CAVIDAD NASAL, CAVIDAD BUCAL Y FORMACIÓN DEL PALADAR - 245
Nariz y cavidad nasal - 245
Cavidad bucal - 247



Desarrollo de las glándulas salivales - 248
Formación del paladar - 249
ALTERACIONES FACIALES - 250
Fisuras faciales - 251
Labio hendido - 251
Paladar hendido - 251
Labio y paladar hendido - 251
Hendidura facial oblicua - 252
Hendidura facial lateral (macrostomía) - 252
Holoprosencefalia - 252
Displasia frontonasal - 254
Micrognatia - 254
Agnatia (otocefalia) - 254
Alteraciones linguales - 254
GLÁNDULAS DEL CUELLO - 254
Glándula tiroides - 255
Glándulas paratiroides y timo - 257
ALTERACIONES CONGÉNITAS DE LAS GLÁNDULAS DEL CUELLO - 257
Hipotiroidismo congénito - 257
Tejido ectópico tiroideo o tiroides accesoria - 259
Quistes o senos del conducto tirogloso - 259
Tejido ectópico de las glándulas paratiroides - 259
Tejido ectópico del timo - 259
RESUMEN - 260
AUTOEVALUACIÓN - 261

263 CAPÍTULO 17
DESARROLLO DEL SISTEMA ESQUELÉTICO
Esteban Cruz Arenas y Manuel Arteaga Martínez

OBJETIVOS - 263
INTRODUCCIÓN - 263
TIPOS DE OSIFICACIÓN - 264
SEGMENTACIÓN DEL MESODERMO Y FORMACIÓN DE LAS SOMITAS - 264
ESQUELETO AXIAL - 267
Cráneo - 267
Columna vertebral - 269
Costillas y esternón - 270
ALTERACIONES DEL ESQUELETO AXIAL - 271
Microcefalia - 271
Macrocefalia - 271
Craneosquisis - 272
Craneosinostosis - 272
Síndrome de Klippel-Feil (brevicolis) - 274
Hemivértebra - 274
Espina bífida - 274
Pectus excavatum - 274
Hiperpituitarismo congénito - 274

[Índice]

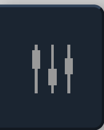
Acondroplasia - 274
ESQUELETO APENDICULAR - 275
Huesos - 275
Articulaciones - 277
CONTROL MOLECULAR DEL DESARROLLO ESQUELÉTICO - 277
RESUMEN - 278
AUTOEVALUACIÓN - 279

281 **CAPÍTULO 18**
DESARROLLO DEL SISTEMA MUSCULAR
Esteban Cruz Arenas y Manuel Arteaga Martínez

OBJETIVOS - 281
INTRODUCCIÓN - 281
MÚSCULO ESTRIADO ESQUELÉTICO - 282
Miogénesis y su control molecular - 283
ALTERACIONES DEL SISTEMA MUSCULAR - 284
Secuencia de Poland - 284
Síndrome de abdomen en ciruela pasa (síndrome de *prune belly* o de la tríada) - 285
Distrofias musculares - 285
Artrogriposis congénita múltiple - 286
MORFOGÉNESIS MUSCULAR - 286
MÚSCULO ESTRIADO CARDÍACO - 286
MÚSCULO LISO - 287
RESUMEN - 288
AUTOEVALUACIÓN - 289

291 **CAPÍTULO 19**
DESARROLLO DE LOS MIEMBROS
Manuel Arteaga Martínez, Isabel García Peláez, Laura G. Flores Peña y Adolfo Leyva Rendón

OBJETIVOS - 291
INTRODUCCIÓN - 291
FORMACIÓN DE LOS MIEMBROS - 292
Etapas en la formación de los miembros - 293
Formación y liberación de los dedos - 295
Rotación de los miembros - 296
Esqueleto y articulaciones de los miembros - 296
Músculos de los miembros - 297
Inervación y vascularización de los miembros - 299
ALTERACIONES DE LOS MIEMBROS - 300
Amelia-meromelia - 300
Polidactilia-oligodactilia-sindactilia - 300
Mano o pie hendido - 300
Pie equinovaro - 300
Luxación congénita de cadera - 301
Acondroplasia - 301



Displasia tanatofórica - 302
RESUMEN - 303
AUTOEVALUACIÓN - 304

307 **CAPÍTULO 20**
DESARROLLO DEL SISTEMA DIGESTIVO
Dora Virginia Chávez Corral

OBJETIVOS - 307
INTRODUCCIÓN - 307
INTESTINO EMBRIONARIO PRIMITIVO - 308
TUBO DIGESTIVO - 308
Esófago - 308
ALTERACIONES DEL ESÓFAGO - 310
Atresia esofágica - 310
Estenosis esofágica congénita - 310
Esófago corto - 311
Duplicación esofágica - 311
Acalasia - 312
Estómago - 312
ESTENOSIS PILÓRICA - 315
Duodeno - 315
OBSTRUCCIONES DEL DUODENO - 316
Estenosis duodenal - 316
Atresia duodenal - 316
Yeyuno e íleon - 316
Colon ascendente, ciego y apéndice vermiforme - 318
ALTERACIONES DEL INTESTINO MEDIO - 319
Onfalocele - 320
Hernia umbilical - 320
Gastrosquisis - 320
Divertículo ileal (también llamado *divertículo de Meckel*) - 321
Malrotación intestinal - 321
Atresia y estenosis intestinal - 321
Intestino posterior - 321
ALTERACIONES DEL INTESTINO POSTERIOR - 323
Megacolon congénito - 323
Malformaciones anorrectales - 323
GLÁNDULAS ANEXAS - 323
Hígado y vías biliares - 323
ATRESIA DE VÍAS BILIARES - 325
Páncreas - 325
PÁNCREAS ANULAR - 327
BAZO - 327
CONTROL MOLECULAR EN EL DESARROLLO
DEL TUBO DIGESTIVO - 328
RESUMEN - 331
AUTOEVALUACIÓN - 332

[Índice]

335 **CAPÍTULO 21**
DESARROLLO DEL SISTEMA RESPIRATORIO
Ma. Guadalupe Treviño Alanís, Sergio Salazar Marioni, Teresa Fortoul van der Goes, Jorge Alberto Martínez Dávila y Manuel Arteaga Martínez

OBJETIVOS - 335
INTRODUCCIÓN - 335
CONSTITUCIÓN MORFOLÓGICA DEFINITIVA DEL SISTEMA RESPIRATORIO - 336
MORFOGÉNESIS DEL SISTEMA RESPIRATORIO - 336
Nariz y cavidad nasal - 337
Laringe y epiglotis - 338
Tráquea, bronquios y pulmones - 338
ANOMALÍAS MORFOLÓGICAS DEL SISTEMA RESPIRATORIO - 340
Hendidura laríngea - 340
Atresia y estenosis laríngea - 340
Fístula traqueoesofágica - 340
Atresia y estenosis traqueal - 340
Anomalías o variantes anatómicas en la lobulación del pulmón - 340
Agenesia pulmonar - 340
Hipoplasia pulmonar - 340
MADURACIÓN PULMONAR - 341
Etapa seudoglandular - 341
Etapa canalicular - 342
Etapa sacular - 343
Etapa alveolar - 343
ENFERMEDAD POR MEMBRANA HIALINA - 345
RESUMEN - 346
AUTOEVALUACIÓN - 348

351 **CAPÍTULO 22**
DESARROLLO DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR
Manuel Arteaga Martínez, Isabel García Peláez y Concepción Sánchez Gómez

OBJETIVOS - 351
INTRODUCCIÓN - 351
CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS - 352
ETAPA PRECARDIOGÉNICA - 352
Campos cardiogénicos - 353
DESARROLLO DEL CORAZÓN EMBRIONARIO - 353
Etapa de pre-asa: formación del tubo cardíaco primitivo - 353
Etapa de asa: flexión del tubo cardíaco primitivo - 355
Etapa de pos-asa: esbozos septales y valvulares - 358
Cavidades cardíacas primitivas - 359
DESARROLLO DE LOS ATRIOS Y LAS UNIONES VENOATRIALES - 361
Atrios primitivos - 361
Seno venoso: atrio derecho definitivo - 362
Vena pulmonar primitiva: atrio izquierdo definitivo - 365
CONEXIÓN VENOSA PULMONAR ANÓMALA - 366



Tabicación atrial: tabique interatrial definitivo - 366
COMUNICACIÓN INTERATRIAL - 368
UNIÓN ATRIOVENTRICULAR - 369
Canal atrioventricular - 369
Valvas atrioventriculares - 373
DEFECTOS DEL CANAL ATRIOVENTRICULAR - 374
Atresia tricuspídea - 374
Canal atrioventricular común completo - 376
SEGMENTO VENTRICULAR - 376
Porción trabeculada - 376
Porción de entrada ventricular - 377
Porción de salida o infundíbulo - 378
Tabicación ventricular - 379
COMUNICACIÓN INTERVENTRICULAR - 381
UNIÓN VENTRICULOARTERIAL - 383
Tronco arterioso - 383
Válvulas semilunares aórtica y pulmonar - 384
CARDIOPATÍAS TRONCOCONALES - 384
Tetralogía de Fallot - 384
Transposición completa de las grandes arterias - 386
Tronco arterioso común persistente - 388
SEGMENTO ARTERIAL: AORTA Y TRONCO PULMONAR - 389
Saco aortopulmonar - 389
Arcos aórticos - 389
ALTERACIONES DE LOS ARCOS AÓRTICOS - 393
Persistencia del conducto arterioso - 393
Coartación aórtica - 394
SUBSISTEMAS DEL CORAZÓN - 394
Sistema coronario - 395
Sistema de conducción - 396
CIRCULACIÓN FETOPLACENTARIA - 397
Cortocircuitos de la circulación fetoplacentaria - 400
Cambios circulatorios al nacimiento - 401
DESARROLLO DEL SISTEMA VASCULAR ESENCIAL - 401
Sistemas arteriales extraembrionarios e intraembrionarios - 401
Sistemas venosos extraembrionarios e intraembrionarios - 402
RESUMEN - 404
AUTOEVALUACIÓN - 406

409 **CAPÍTULO 23**
DESARROLLO DEL SISTEMA UROGENITAL
Rodolfo Esteban Ávila, María Elena Samar, Manuel Arteaga Martínez, Norberto López Serna y Donato Saldívar Rodríguez

OBJETIVOS - 409
INTRODUCCIÓN - 409
DESARROLLO DEL SISTEMA URINARIO - 410
Derivados del mesodermo intermedio - 410

[Índice]

ALTERACIONES CONGÉNITAS DEL SISTEMA URINARIO - 415
Riñón ectópico - 415
Disgenesia renal - 416
Duplicación renal - 417
Agenesia renal - 417
Riñón en herradura - 418
Arterias y venas renales accesorias - 418
Quistes, senos y fístulas del uraco - 418
Extrofia vesical - 418
Embriología comparada: el mesonefros del embrión de pollo - 419
Vejiga y uretra - 420
ALTERACIONES DE LA VEJIGA Y URETRA - 420
Duplicación uretral - 420
Válvulas ureterales congénitas - 421
Ureterocele - 421
Uréter ectópico - 422
Megauréter - 422
Persistencia del uraco - 422
Hidronefrosis primaria - 422
DESARROLLO DEL SISTEMA GENITAL - 422
Diferenciación cromosómica - 423
Diferenciación gonadal - 423
ALTERACIONES DEL DESCENSO TESTICULAR - 426
Criptorquidia - 426
Testículo no descendido congénito - 426
Testículo no descendido adquirido - 426
Testículo retráctil - 426
Diferenciación fenotípica - 427
REMANENTES DE LOS CONDUCTOS MESONÉFRICOS Y PARAMESONÉFRICOS - 429
Restos de los conductos mesonéfricos en el hombre - 429
Restos de los conductos paramesonéfricos en el hombre - 429
Restos de los conductos mesonéfricos en la mujer - 429
ALTERACIONES DEL SISTEMA GENITAL - 430
Hermafroditismo - 430
Síndrome de insensibilidad a los andrógenos - 432
Hipospadias y epispadias - 432
Síndrome de Klinefelter - 432
Síndrome de Turner - 432
MALFORMACIONES UTERINAS - 433
Hidrocolpos e hidrometrocolpos - 433
Síndrome de Herlyn-Werner-Wünderlich - 433
Agenesia uterovaginal (síndrome de Rokitansky) - 433
Embriología comparada: desarrollo del ovario en el embrión de pollo - 433
DESARROLLO DE LAS GLÁNDULAS SUPRARRENALES - 433
HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA - 435
RESUMEN - 435
AUTOEVALUACIÓN - 437



[Índice]

439

CAPÍTULO 24
DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO - 439
Carlos E. de la Garza González, José Guadalupe Arriaga García, Manuel Arteaga Martínez, Laura G. Flores Peña, Adolfo Leyva Rendón e Iván Vladimir Dávila Escamilla

OBJETIVOS - 439
INTRODUCCIÓN - 439
NEURULACIÓN - 440
Neuroectodermo y placa neural - 440
Tubo neural y conducto neural - 440
Organización primaria del tubo neural - 442
DEFECTOS DE CIERRE DEL TUBO NEURAL - 442
HISTOGÉNESIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL - 442
CRESTA NEURAL - 443
NEUROCRISTOPATÍAS - 446
Megacolon agangliónico congénito (enfermedad de Hirschsprung) - 446
Secuencia velocardiofacial (síndrome de DiGeorge) - 446
Asociación CHARGE - 447
Síndrome de Waardenburg - 447
Neurofibromatosis (enfermedad de von Recklinghausen) - 447
Neuropatía hereditaria Charcot-Marie-Tooth (CMT) - 447
Displasia frontonasal - 447
VESÍCULAS CEREBRALES - 447
Sistema ventricular y líquido cefalorraquídeo (cerebroespinal) - 447
MÉDULA ESPINAL - 450
Meninges - 453
Mielinización de la médula espinal - 453
ENCÉFALO Y TALLO ENCEFÁLICO - 453
Rombencéfalo (cerebro posterior) - 453
Mesencéfalo (cerebro medio) - 456
Prosencéfalo (cerebro anterior) - 457
REGULACIÓN MOLECULAR DEL DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL - 461
ALTERACIONES CONGÉNITAS DEL SISTEMA NERVIOSO - 462
Espina bífida (raquisquisis) - 462
Encefalocele (craneosquisis) - 464
Craneofaringioma e hipófisis faríngea - 464
Secuencia de Arnold-Chiari - 464
Ventriculomegalia (hidrocefalia) - 464
Hidranencefalia - 465
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz - 465
Holoprosencefalia - 466
Esquizencefalia - 466
Microcefalia - 466
Agenesia del cuerpo calloso - 466
Lisencefalia - 467
SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO - 467
Formación y crecimiento neuronales - 467

[Índice]

Nervios raquídeos (espinales) - 467
Nervios craneales - 468
Sistema nervioso autónomo - 468
RESUMEN - 471
AUTOEVALUACIÓN - 472

475

CAPÍTULO 25
DESARROLLO DEL OJO Y EL OÍDO
Isabel García Peláez, Manuel Arteaga Martínez, Laura G. Flores Peña, Alfredo Núñez Castruita, Rodolfo José Martínez Burckhardt y Guillermo Amador Hernández

OBJETIVOS - 475
INTRODUCCIÓN - 475
DESARROLLO DEL OJO - 476
Retina - 477
Cuerpo ciliar - 479
Iris - 479
Lente (cristalino) - 480
Córnea - 480
Esclerótica y coroides - 481
Anexos del ojo - 482
ALTERACIONES OCULARES - 482
Anoftalmia y microftalmia - 482
Ciclopia - 483
Opacidad corneal congénita - 483
ALTERACIONES DEL IRIS - 483
Aniridia - 483
Coloboma del iris - 483
Heterocromía - 483
Policaria - 484
ALTERACIONES DE LA LENTE - 484
Afaquia - 484
Microesferofaquia - 484
Cataratas congénitas - 484
DESARROLLO DEL OÍDO - 484
Oído interno - 486
ALTERACIONES AUDITIVAS - 488
Oído medio - 488
ALTERACIONES DEL OÍDO MEDIO - 489
Hipoplasia o aplasia de los huesecillos - 490
Fusión de los huesecillos - 490
Oído externo - 490
ALTERACIONES DEL OÍDO EXTERNO - 490
Microtia/anotia - 490
Implantación baja del pabellón auricular - 490
Poliotia - 490
Estenosis o atresia del conducto auditivo externo - 490
Fístulas y quistes preauriculares - 490



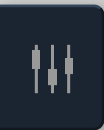
RESUMEN - 492
AUTOEVALUACIÓN - 493

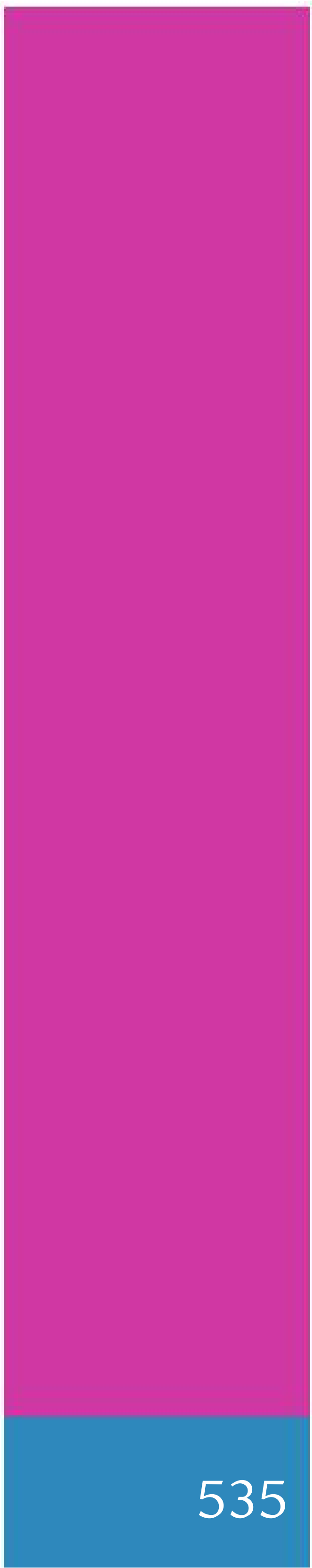
495 **CAPÍTULO 26**
DESARROLLO DEL SISTEMA TEGUMENTARIO
Hilda Gloria Pérez Pineda, Héctor R. Martínez Menchaca, Gerardo Rivera Silva, Juan B. García Flores, Isabel García Peláez y Laura G. Flores Peña

OBJETIVOS - 495
INTRODUCCIÓN - 495
DESARROLLO ESTRUCTURAL Y DIFERENCIACIÓN DE LA PIEL - 496
Epidermis - 496
ALTERACIONES CONGÉNITAS DE LA PIEL - 498
Ictiosis - 498
ALTERACIONES DE LA PIGMENTACIÓN DE LA PIEL - 500
Albinismo - 500
Piebaldismo o albinismo parcial - 500
Dermatoglifos - 500
Dermis - 501
DESARROLLO DE LOS ANEXOS DE LA PIEL - 501
Pelo - 501
Glándulas sebáceas - 503
Glándulas sudoríparas ecrinas - 503
Glándulas sudoríparas apocrinas - 503
Uñas - 503
DESARROLLO DE LAS GLÁNDULAS MAMARIAS - 503
DESARROLLO DE LOS DIENTES - 505
Odontogénesis - 507
ODONTOPATÍA CONGÉNITA - 507
Etapas del desarrollo dentario - 509
ETAPAS EN LAS QUE SE PRODUCEN LAS ALTERACIONES DENTALES CONGÉNITAS - 511
Etapas de iniciación y de yema - 511
Etapas de copa y campana - 511
Etapa de aposición - 511
Erupción dentaria - 512
Regulación molecular del desarrollo del diente - 512
RESUMEN - 513
AUTOEVALUACIÓN - 514

515 **CAPÍTULO 27**
FISIOLOGÍA MATERNA DURANTE EL EMBARAZO. EL NACIMIENTO Y EL RECIÉN NACIDO
Aline García Cortés, Alejandra Ramírez Magaña, Francisco Aniceto García, Manuel Arteaga Martínez y Antonio Soto Paulino

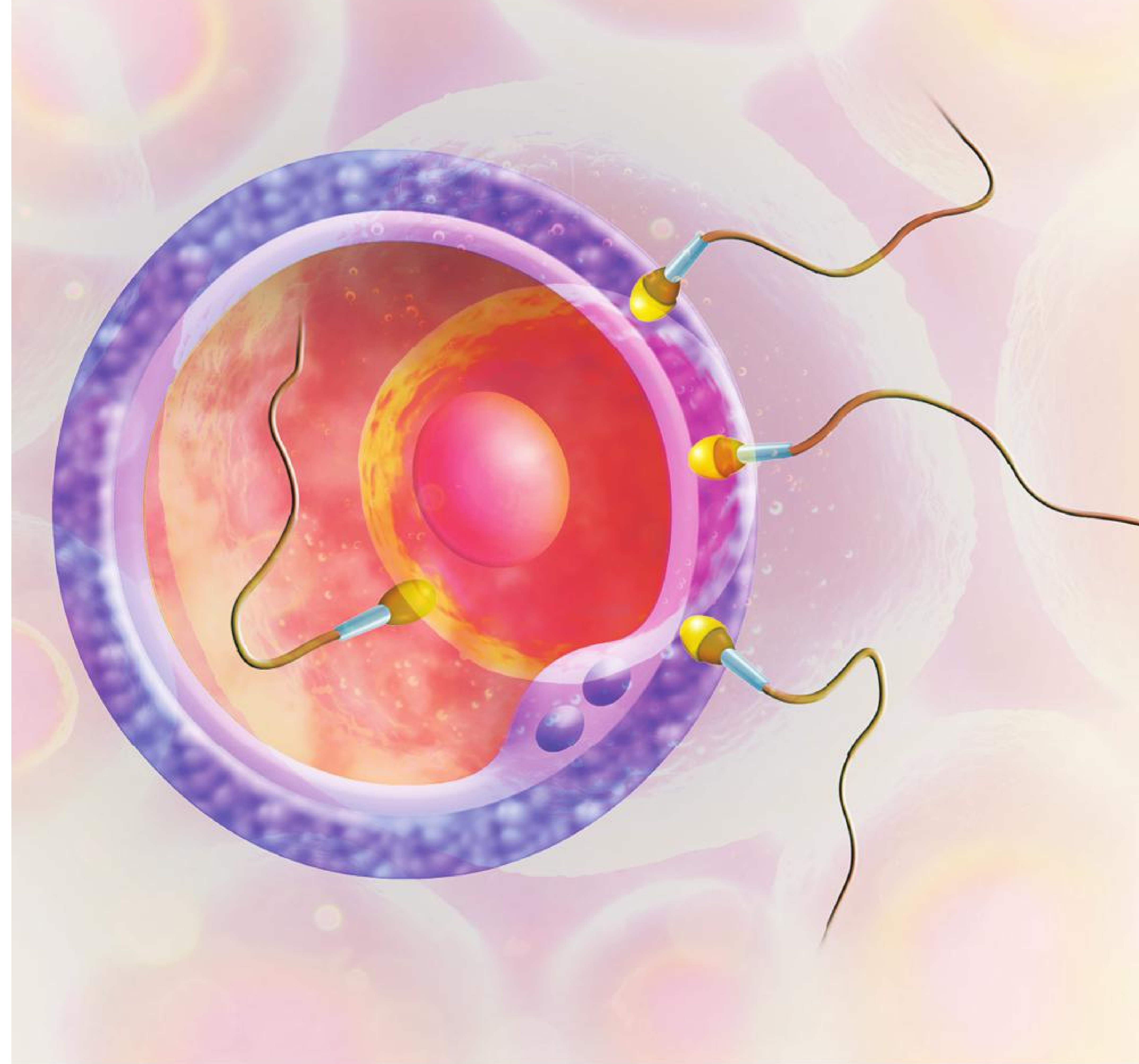
OBJETIVOS - 515
INTRODUCCIÓN - 515
DIAGNÓSTICO DE EMBARAZO - 516





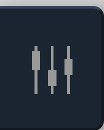
Síntomas - 516
Signos - 516
Estudios paraclínicos - 517
CONTROL DEL EMBARAZO - 518
Primera consulta - 518
Consultas posteriores - 518
Marcadores biológicos y ecográficos - 518
Fecha probable de parto - 519
PARTO - 519
Definición de parto - 519
Clasificación de parto - 519
Fisiología de la contracción - 520
Períodos y fases del trabajo de parto - 520
Estática fetal - 522
Mecanismo del trabajo de parto - 522
Atención del parto - 526
Operación cesárea - 526
ATENCIÓN DEL RECIÉN NACIDO - 527
Prueba de Apgar - 527
Prueba de Silverman-Anderson - 527
Escala de Capurro - 528
COMPLICACIONES DEL PERIPARTO - 529
Complicaciones maternas - 529
Sufrimiento fetal - 530
Traumatismo obstétrico - 530
Distocia - 531
RESUMEN - 532
AUTOEVALUACIÓN - 533

535 ÍNDICE ALFABÉTICO



SECCIÓN 1

Embriología General



SECCIÓN 1 • EMBRIOLOGÍA GENERAL

3 Capítulo 1
INTRODUCCIÓN Y CONCEPTOS BÁSICOS. ETAPAS DEL DESARROLLO

11 Capítulo 2
CONCEPTOS BÁSICOS DE LA SEÑALIZACIÓN MOLECULAR EN EL DESARROLLO

23 Capítulo 3
CICLO CELULAR, MITOSIS Y MEIOSIS

33 Capítulo 4
GAMETOGÉNESIS. FORMACIÓN DEL ESPERMATOZOIDE Y DEL OVOCITO

57 Capítulo 5
PROCESOS BÁSICOS DEL DESARROLLO

69 Capítulo 6
FERTILIZACIÓN. EL INICIO DE UNA NUEVA VIDA

81 Capítulo 7
DESARROLLO EMBRIONARIO PRESOMÍTICO: LA PRIMERA SEMANA

91 Capítulo 8
DESARROLLO EMBRIONARIO PRESOMÍTICO: LA SEGUNDA SEMANA

103 Capítulo 9
DESARROLLO EMBRIONARIO PRESOMÍTICO: LA TERCERA SEMANA

117 Capítulo 10
DESARROLLO EMBRIONARIO SOMÍTICO:
DE LA TERCERA A LA OCTAVA SEMANA (ETAPA DE ORGANOGÉNESIS)

135 Capítulo 11
DESARROLLO FETAL: DE LA NOVENA SEMANA AL NACIMIENTO

155 Capítulo 12
ANEXOS EMBRIONARIOS. ECOLOGÍA FETAL

179 Capítulo 13
EMBARAZO MÚLTIPLE

193 Capítulo 14
ERRORES DE LA MORFOGÉNESIS. DIAGNÓSTICO PRENATAL

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN Y CONCEPTOS BÁSICOS. ETAPAS DEL DESARROLLO

Norberto López Serna
Carlos E. de la Garza González

OBJETIVOS

- Reconocer las principales etapas del desarrollo.
- Saber utilizar la terminología embriológica en cuanto a posición y desplazamiento de órganos o células.
- Ser capaz de identificar los planos de sección utilizados en las preparaciones.

INTRODUCCIÓN

Entre las disciplinas morfológicas, la Embriología/Biología del Desarrollo es la que despierta una curiosidad inmediata, ya que saber cómo nos desarrollamos a partir de una célula resulta fascinante. El asombro no cesa al entender la gran cantidad de interacciones celulares y moleculares que, maravillosamente orquestadas, darán como resultado un nuevo ser y cómo cualquier desviación de ese plan general puede conducir a un defecto congénito.

El lector se enfrentará a partir de ahora a una nueva terminología que poco a poco irá agregando a su vocabulario y que, inadvertidamente pronto, estará utilizando para comunicarse de manera automática y fluida con sus colegas.

UN VISTAZO HISTÓRICO

La pregunta "¿cómo nos formamos?" no es nueva, y las respuestas inician con Hipócrates de Cos y Aristóteles (este último conocido como el primer embriólogo de la historia), quienes sientan las bases de la embriología como ciencia al describir el desarrollo del pollo y otros embriones. Y aunque las conclusiones de Aristóteles sobre el inicio de la vida del nuevo ser no fueron las correctas, no quita mérito a sus observaciones tomando en consideración las dificultades técnicas para hacerlas. En el siglo II de nuestra era, Galeno escribió la obra *Sobre la formación del feto*. En el Talmud, el Corán y en tratados sánscritos, ya se hace referencia a la morfología del embrión con descripciones que coinciden con los primeros estadios del desarrollo (cigoto, blastocisto y hasta el estadio somítico).

Poco se sabe del desarrollo del conocimiento del área durante la Edad Media, y es hasta la adecuación del microscopio por Anton van Leeuwenhoek cuando se recibe un nuevo impulso, tras describir por primera vez los espermatozoides humanos en 1677; por su parte, en 1672 Reinier de Graaf describe en conejos los ovarios y sus folículos maduros. Estas observaciones apoyaron la aparición de dos corrientes: los *homunculistas*, quienes favorecían la idea de que dentro del espermatozoide se encontraba un humano en miniatura que era nutrido por el ovocito; y los *ovistas*, con el punto de vista contrario, en el cual el nuevo ser contenido en el ovocito era estimulado para crecer por el líquido seminal. Ambas teorías fueron desplazadas cuando Lazzaro Spallanzani (1729-1799) demostró la necesidad de ambos elementos para la formación del nuevo ser, y cuando Caspar Friedrich Wolff introdujo en 1759 sus postulados revolucionarios: la teoría de la *epigénesis*, según la cual "el desarrollo embriológico ocurre mediante remodelamiento y crecimiento progresivos", y la de la formación de capas celulares, o *disco embrionario*, que refutaron definitivamente los conceptos previos.

En 1817, Heinrich Christian von Pander publica el concepto de las tres capas germinativas en el embrión, a las que llamó *blastodermo* y que ahora sabemos dan origen a todos los tejidos embrionarios. Fue Karl Ernst von Baer (**Figura 1-1**) quien, tomando como base los estudios de von Pander, escribió: "Las características más básicas y generales de cualquier grupo animal aparecen más temprano en el desarrollo de lo que lo hacen las características especiales que son particulares a los diferentes miembros del grupo", la llamada *ley de von Baer*.

La aparición, en 1839, de la teoría celular de Schleiden y Schwann sentó las bases para saber que el nuevo ser se desarrolla a partir de una célula (*cigoto*) que, al experimentar una serie de divisiones celulares, origina los diferentes tejidos. Una vez entendido esto, la curiosidad científica inició el camino de la experimentación con Wilhelm Roux, a quien debemos el término *mecánica del desarrollo* (*Entwicklungsmechanik*) para entender las interacciones celulares y tisulares durante el desarrollo. Estos trabajos pioneros fueron continuados por Hans Spemann (**Figura 1-2**), quien en 1935 recibió el Premio Nobel por su descubrimiento de un fenómeno crucial en la morfogénesis, la inducción primaria, además de introducir el concepto de *organizador* para referirse a estructuras embrionarias que controlan el desarrollo.



Figura 1-1. Karl Ernst von Baer (1792-1876) continuó los trabajos de von Pander y aparece en los billetes estonios de 2 coronas; es quizá el único morfólogo con esta distinción

En la década de 1940, George L. Streeter, en la Carnegie Institution, elabora una clasificación para la etapa embrionaria de los primates, incluyendo el humano, que permite determinar con gran precisión la edad morfológica del embrión a partir de sus características cualitativas y algunas cuantitativas. Streeter dividió las 8 semanas de la etapa embrionaria en 23 etapas que, a partir de entonces, se conocen como *estadios* u *horizontes de Streeter*. Un par de décadas después, Ronan O'Rahilly retomó estos horizontes y aportó algunos datos que hicieron más útil aún esta clasificación, y que algunos autores conocen como los *estadios de la Carnegie*. En el **Capítulo 10** se presentan las características principales del embrión en cada uno de estos estadios.



Figura 1-2. Hans Spemann. Embriólogo alemán, 1869-1941. Premio Nobel 1935 por su descubrimiento de la inducción primaria en los fenómenos embriológicos

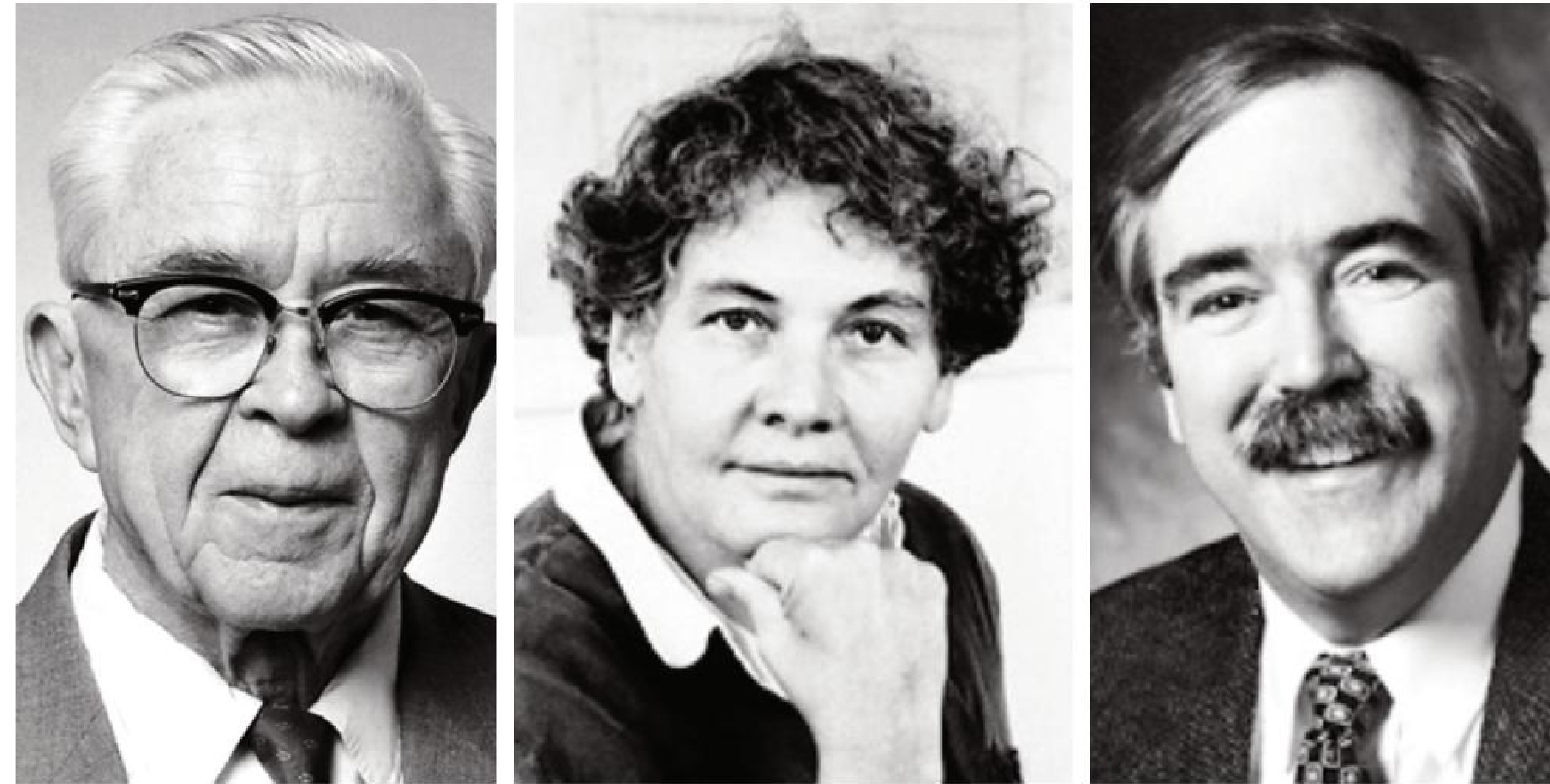


Figura 1-3. Edward B. Lewis, Christiane Nüsslein-Volhard y Erich F. Wieschaus. Premio Nobel 1995 por sus descubrimientos del control genético del desarrollo embrionario temprano. The Nobel Foundation

Otro hito importante ocurrió en 1978, cuando los médicos británicos Edwards y Steptoe dan a conocer el nacimiento del primer bebé concebido por fertilización asistida, desencadenando así el desarrollo de una serie de tecnologías para lograr la concepción extracorpórea. La evolución del conocimiento continuó, dando lugar a la biología molecular y su impacto en el desarrollo, con el descubrimiento de los genes *Hox* (*homeobox* u *homeocajas*), maravillosamente conservados durante la evolución y presentes en la escala zoológica para controlar el desarrollo embrionario. El Premio Nobel en Fisiología o Medicina de 1995 fue otorgado a Edward B. Lewis, Christiane Nüsslein-Volhard y Eric F. Wieschaus (**Figura 1-3**), "por sus descubrimientos relacionados con el control genético del desarrollo embrionario temprano", lo que nos ha llevado a entender mejor la evolución normal y anómala del embrión.

CONCEPTOS BÁSICOS

La *embriología* es la ciencia que estudia todos los cambios que ocurren para la formación de un nuevo ser desde la fertilización hasta el nacimiento.

Si atendemos el significado de la palabra *embriología*, esta sería "el estudio del embrión"; sin embargo, este término va más allá y se ocupa de la serie de fenómenos que ocurren desde la fertilización (fecundación) hasta el nacimiento. De tal modo, a medida que vaya leyendo este libro, el lector se enfrentará con los hechos que conducen al desarrollo del concepto, entendiendo como tal al embrión/feto y sus membranas.

A la embriología también se le llama ***anatomía del desarrollo***; sin embargo, ya no se circunscribe exclusivamente a la descripción morfológica del desarrollo, sino que se enlaza de manera importante con otras disciplinas como la histología, la bioquímica, la fisiología, la genética, la patología y las áreas clínicas para, además de ver el desarrollo de manera integral, también entender las causas del desarrollo anómalo: la llamada *dismorfología y teratología*, parte importante de la embriología. En la actualidad se ha venido conformando la biología del desarrollo, cuyo campo es más amplio que el de la embriología, ya que incluye, además del desarrollo prenatal, procesos posnatales como crecimiento normal y anómalo, regeneración y reparación tisular, que abarcan desde los fenómenos moleculares hasta los tisulares. En síntesis: la embriología nos dice qué sucede, mientras que la biología del desarrollo nos dice cómo y por qué sucede.

Indudablemente, a la embriología/biología del desarrollo se les relaciona casi de manera automática con los defectos congénitos, recordando que, en promedio, el 3% de los recién nacidos vivos presentan algún defecto congénito y que son estudiados por la dismorfología y la teratología. El término *dismorfología* fue utilizado por primera vez por el Dr. David D. Smith, en 1966, para describir el estudio de los defectos congénitos en el ser humano; por otro lado, la ***teratología*** es el estudio de las anomalías del desarrollo fisiológico. Su campo es más amplio que el estudio de los defectos congénitos, ya que se emplea en otros estadios del desarrollo, como la pubertad, y otras formas de vida, como las plantas.

ETAPAS DEL DESARROLLO

El desarrollo prenatal se divide en período embrionario (desde la fertilización hasta el final de la octava semana) y período fetal (de la novena semana al nacimiento).

El punto inicial del desarrollo lo representa el cigoto, célula resultante de la unión del espermatozoide con el ovocito. A las

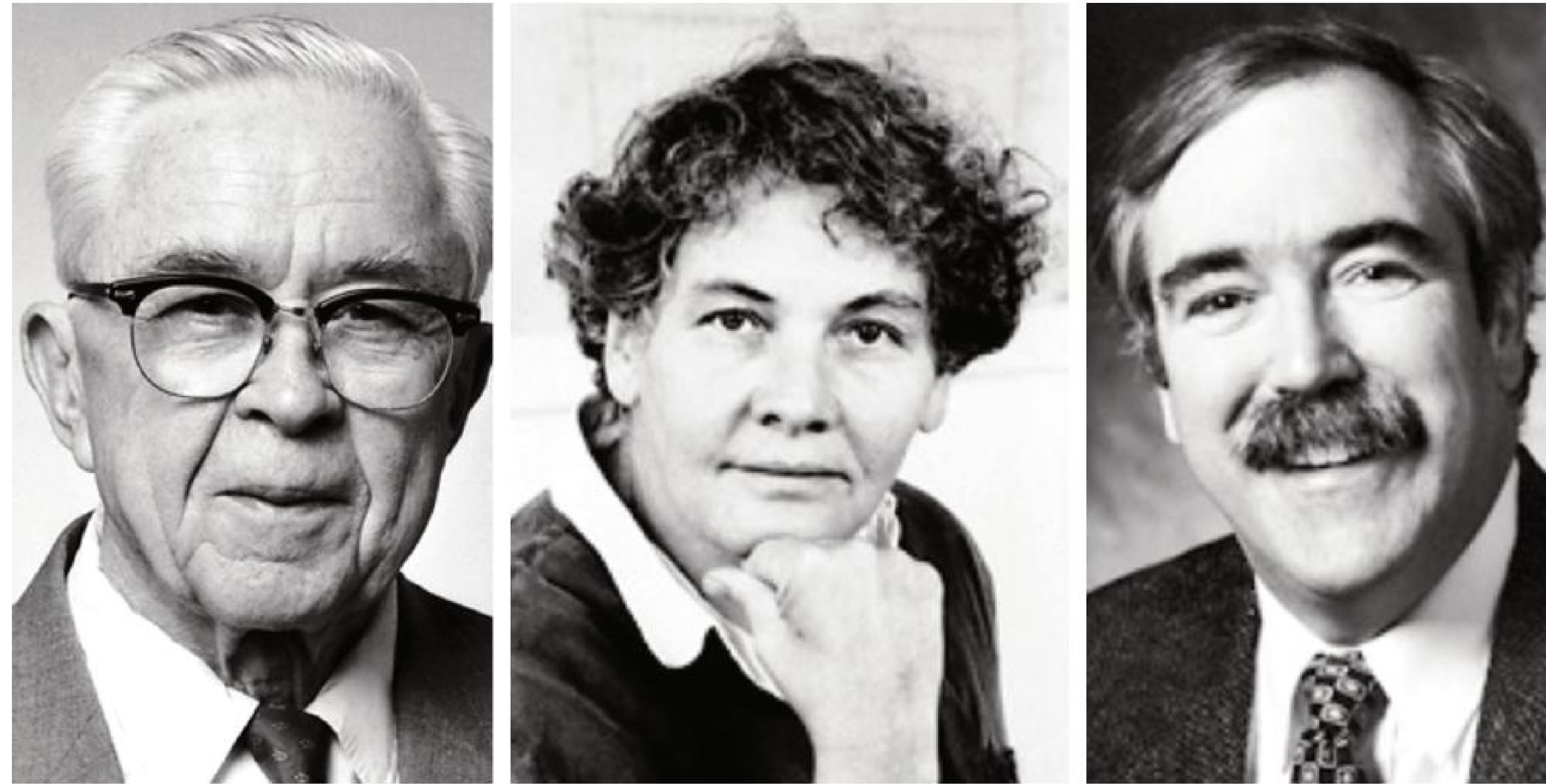


Figura 1-3. Edward B. Lewis, Christiane Nüsslein-Volhard y Erich F. Wieschaus. Premio Nobel 1995 por sus descubrimientos del control genético del desarrollo embrionario temprano. The Nobel Foundation

Otro hito importante ocurrió en 1978, cuando los médicos británicos Edwards y Steptoe dan a conocer el nacimiento del primer bebé concebido por fertilización asistida, desencadenando así el desarrollo de una serie de tecnologías para lograr la concepción extracorpórea. La evolución del conocimiento continuó, dando lugar a la biología molecular y su impacto en el desarrollo, con el descubrimiento de los genes *Hox* (*homeobox* u *homeocajas*), maravillosamente conservados durante la evolución y presentes en la escala zoológica para controlar el desarrollo embrionario. El Premio Nobel en Fisiología o Medicina de 1995 fue otorgado a Edward B. Lewis, Christiane Nüsslein-Volhard y Eric F. Wieschaus (**Figura 1-3**), "por sus descubrimientos relacionados con el control genético del desarrollo embrionario temprano", lo que nos ha llevado a entender mejor la evolución normal y anómala del embrión.

CONCEPTOS BÁSICOS

La *embriología* es la ciencia que estudia todos los cambios que ocurren para la formación de un nuevo ser desde la fertilización hasta el nacimiento.

Si atendemos el significado de la palabra ***embriología***, esta sería "el estudio del embrión"; sin embargo, este término va más allá y se ocupa de la serie de fenómenos que ocurren desde la fertilización (fecundación) hasta el nacimiento. De tal modo, a medida que vaya leyendo este libro, el lector se enfrentará con los hechos que conducen al desarrollo del concepto, entendiendo como tal al embrión/feto y sus membranas.

A la embriología también se le llama ***anatomía del desarrollo***; sin embargo, ya no se circunscribe exclusivamente a la descripción morfológica del desarrollo, sino que se enlaza de manera importante con otras disciplinas como la histología, la bioquímica, la fisiología, la genética, la patología y las áreas clínicas para, además de ver el desarrollo de manera integral, también entender las causas del desarrollo anómalo: la llamada ***dismorfología y teratología***, parte importante de la embriología. En la actualidad se ha venido conformando la biología del desarrollo, cuyo campo es más amplio que el de la embriología, ya que incluye, además del desarrollo prenatal, procesos posnatales como crecimiento normal y anómalo, regeneración y reparación tisular, que abarcan desde los fenómenos moleculares hasta los tisulares. En síntesis: la embriología nos dice qué sucede, mientras que la biología del desarrollo nos dice cómo y por qué sucede.

Indudablemente, a la embriología/biología del desarrollo se les relaciona casi de manera automática con los defectos congénitos, recordando que, en promedio, el 3% de los recién nacidos vivos presentan algún defecto congénito y que son estudiados por la dismorfología y la teratología. El término ***dismorfología*** fue utilizado por primera vez por el Dr. David D. Smith, en 1966, para describir el estudio de los defectos congénitos en el ser humano; por otro lado, la ***teratología*** es el estudio de las anomalías del desarrollo fisiológico. Su campo es más amplio que el estudio de los defectos congénitos, ya que se emplea en otros estadios del desarrollo, como la pubertad, y otras formas de vida, como las plantas.

ETAPAS DEL DESARROLLO

El desarrollo prenatal se divide en período embrionario (desde la fertilización hasta el final de la octava semana) y período fetal (de la novena semana al nacimiento).

El punto inicial del desarrollo lo representa el cigoto, célula resultante de la unión del espermatozoide con el ovocito. A las

primeras 8 semanas de la vida prenatal se les conoce como *período embrionario*, en el que la correcta relación tiempo/espacio interactuará con las células y sus mecanismos de desarrollo: potencia, organización, determinación, diferenciación, migración y muerte celular (apoptosis), para dar lugar de manera armónica a la organogénesis, la etapa más vulnerable del nuevo ser, donde cualquier agresión puede manifestarse como un posible defecto congénito. Una vez delineado el nuevo ser, inicia su etapa de maduración, la cual ocurre durante el período fetal (desde la semana 9 hasta el nacimiento), en la que la mayoría de los aparatos y sistemas crecen y comienzan a funcionar hasta ser capaces de hacerlo de manera independiente, condición indispensable para lograr la supervivencia después del nacimiento.

Como ya se ha señalado, el período embrionario corresponde a las primeras 8 semanas después de la fertilización, y se puede dividir a su vez en dos partes: el período embrionario presomítico, que corresponde a las dos y media primeras semanas, y el período embrionario somítico, que se inicia a mitad de la tercera semana y termina al final de la octava semana. En la década de 1940, Streeter dividió el período embrionario en 23 estadios u horizontes del desarrollo embrionario, justificando esta división en los rápidos cambios que ocurren durante este período y que determinan que durante una misma semana cambie radicalmente la morfología embrionaria. Esta clasificación, si bien fue arbitraria, ha demostrado ser muy útil en los estudios de embriología, y aún en la actualidad es la base para determinar la edad precisa de los embriones humanos en todo el mundo (**Capítulo 10**).

En párrafos anteriores nos referimos al *concepto* como formado por el nuevo ser y sus membranas, de manera que nos ocuparemos de la formación de los anexos embrionarios, llamados así debido a que son estructuras indispensables para el desarrollo normal, pero que quedarán situadas fuera del cuerpo del embrión/feto. Estos anexos son: amnios, saco vitelino, corion, alantoides y cordón umbilical, además obviamente de la formación de ese órgano fetomaterno llamado *placenta*.

Los embarazos múltiples también son materia de estudio dentro de la embriología, y nos ocuparemos de conocer los factores y posibilidades de aparición de gemelos, tanto monocigóticos como dicigóticos, además de otras variedades de embarazos múltiples y la posible formación de gemelos unidos (siameses).

TERMINOLOGÍA

> Los planos de orientación utilizados en embriología son sagital, coronal o frontal y transversal. Cuando nos referimos a la situación o movimientos de estructuras, se utilizan los términos *craneal*, *caudal*, *ventral*, *dorsal* o *lateral*.

Este curso de embriología/biología del desarrollo nos llevará por el camino de la información de *cómo* se forma un nuevo ser; por lo tanto, al enfrentarnos al uso de términos desconocidos hasta ahora nos parecerá una nueva lengua que al inicio resultará complicada, pero a medida que vayamos adentrándonos en los temas y utilizándolos, llegaremos a comunicarnos y a entender cómo nos formamos. Así que empecemos con este nuevo idioma.

Un asunto fundamental en las ciencias morfológicas es orientarnos para entender de dónde y hacia dónde se están efectuando los cambios que dan como resultado al embrión/feto. Para ello debemos adecuar la terminología anatómica hacia nuestra materia; para el estudio de un embrión/feto utilizamos tres planos de orientación o de corte: el plano sagital, el plano coronal o frontal y el plano transversal (**Figura 1-4**).

La formación de un nuevo ser implica movimientos y desplazamientos de células y estructuras. Cualquier movimiento o desplazamiento que vaya en dirección de la cabeza recibe el nombre de *craneal*; cuando es en dirección al extremo inferior del embrión, se llama *caudal*; cuando el movimiento es hacia adelante, *ventral*; cuando es hacia atrás, *dorsal*; y cuando es hacia los lados derecho e izquierdo, *lateral* (**Figuras 1-5 a 1-7**).

Para el estudio de la biología del desarrollo, también nos apoyaremos en especímenes completos (no seccionados) y en cortes histológicos (laminillas), y en este último caso es necesario conocer la dirección que tiene el corte para facilitar la orientación y entendimiento (**Figura 1-4**).

Otros términos de uso frecuente son *proximal* y *distal*. El primero se refiere a la estructura más cercana al sitio de origen y el segundo a la más alejada, por ejemplo: el brazo es proximal al antebrazo y este es proximal a la mano (**Figura 1-6**).

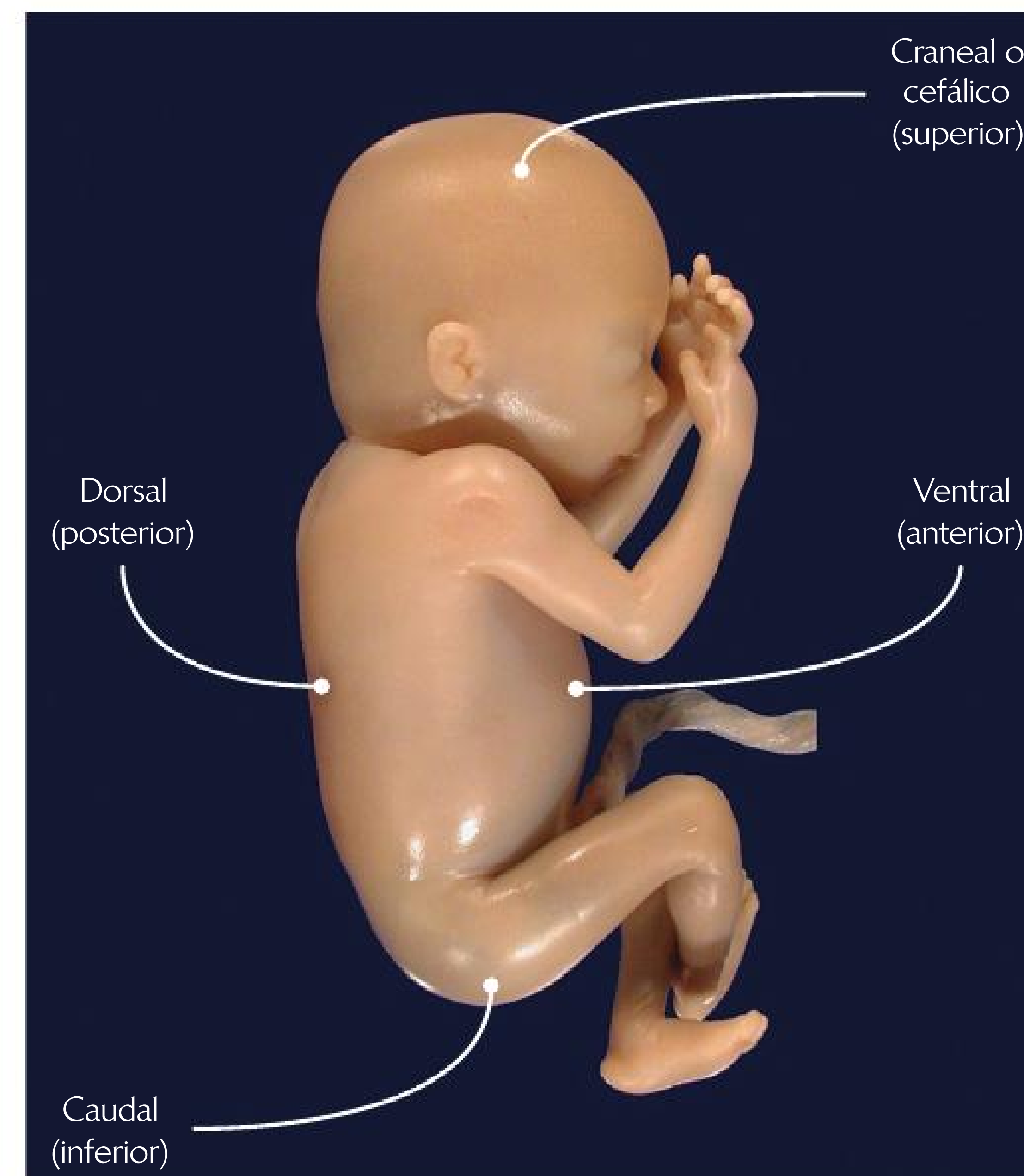


Figura 1-4. Vista lateral de un feto humano de 17 semanas. Analice la nomenclatura. El término que aparece en primer lugar corresponde al que se utiliza en la biología del desarrollo, mientras que el que está entre paréntesis es el que se emplea en la terminología anatómica. Véase también la figura 1-7

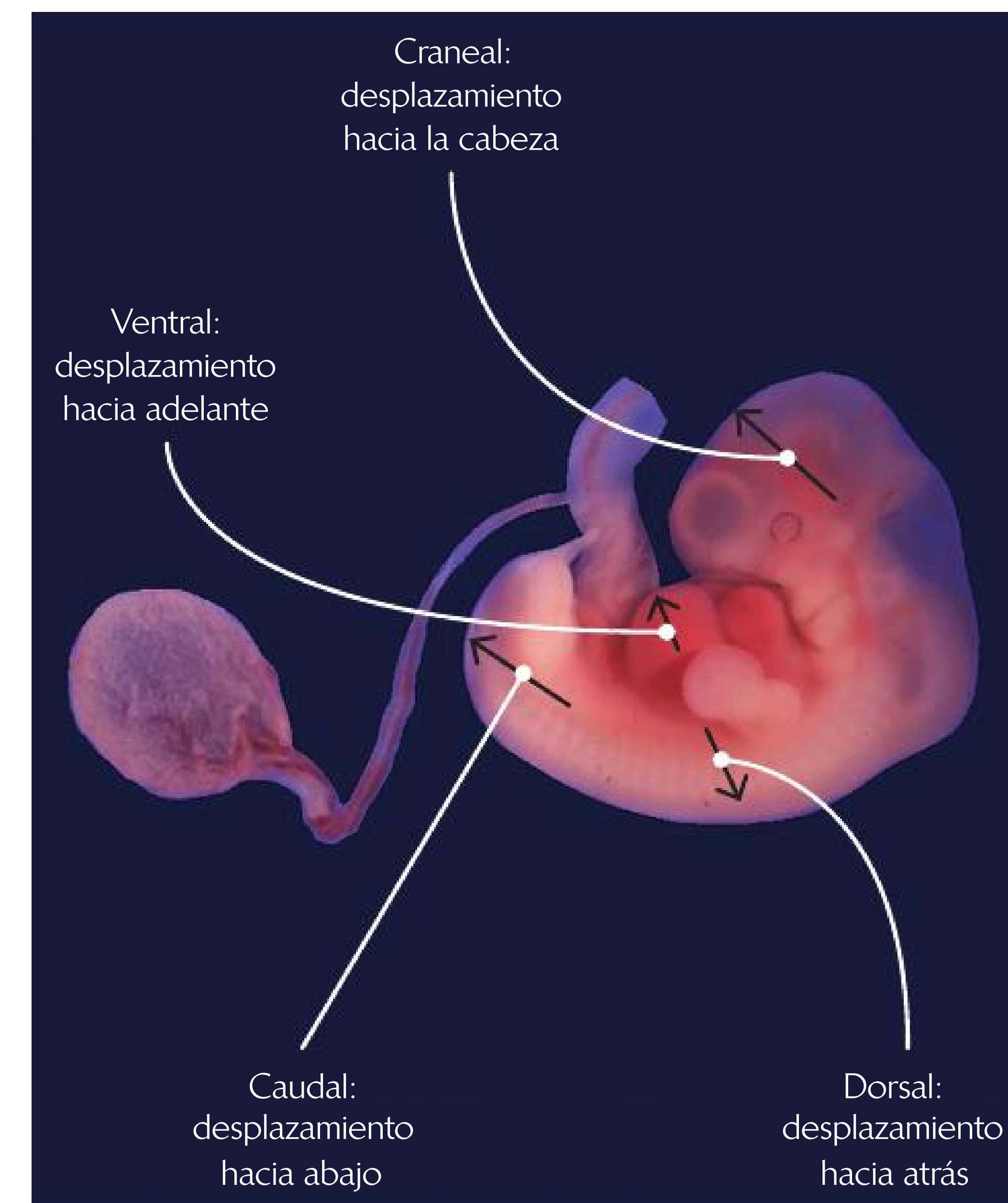


Figura 1-5. Vista lateral de un embrión humano de la sexta semana, para ejemplificar los desplazamientos que ocurren durante el desarrollo. Véase también la figura 1-7

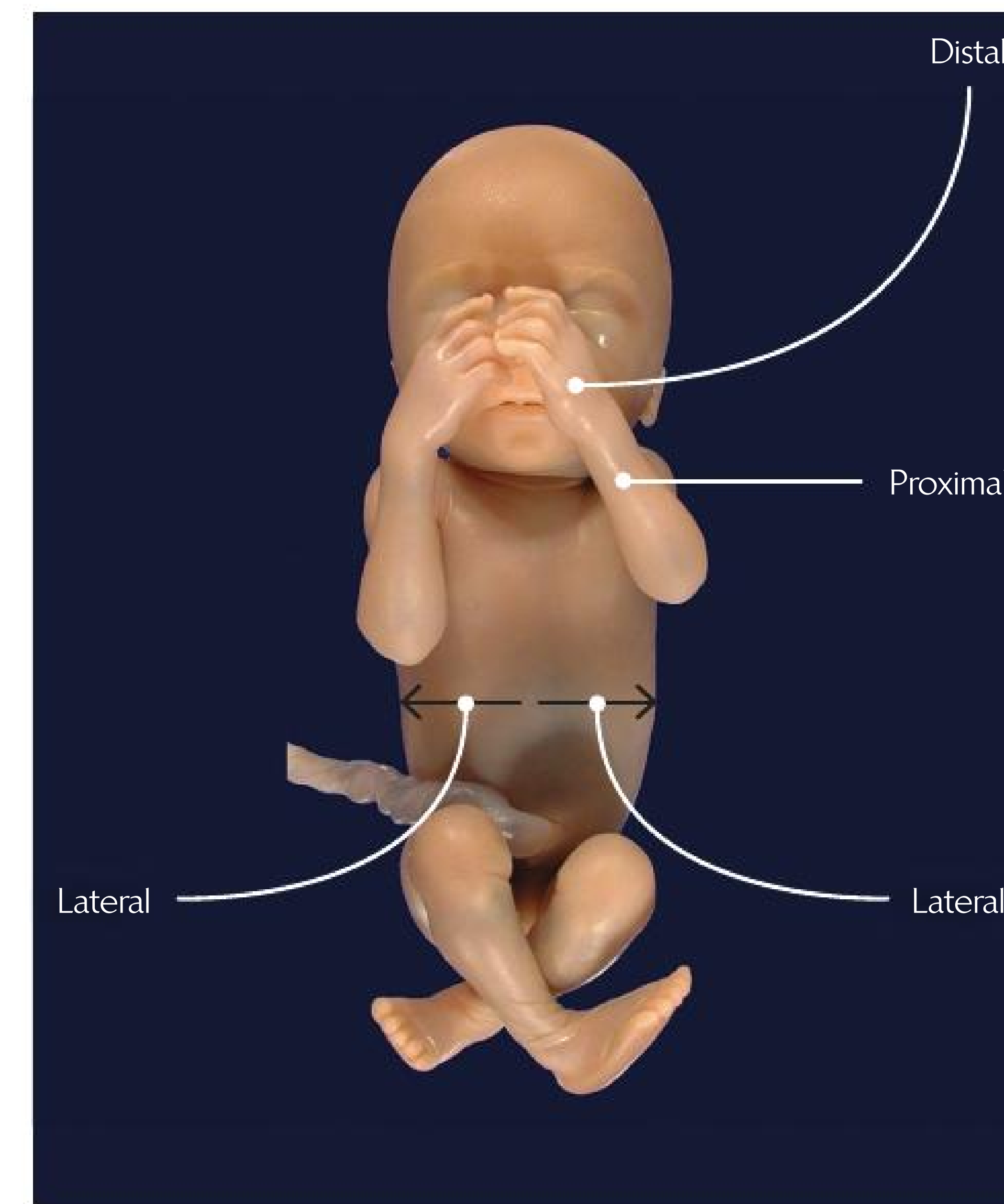


Figura 1-6. Feto humano de 17 semanas. Con respecto a la terminología de desplazamiento, el término *lateral* completa la información de la figura 1-5

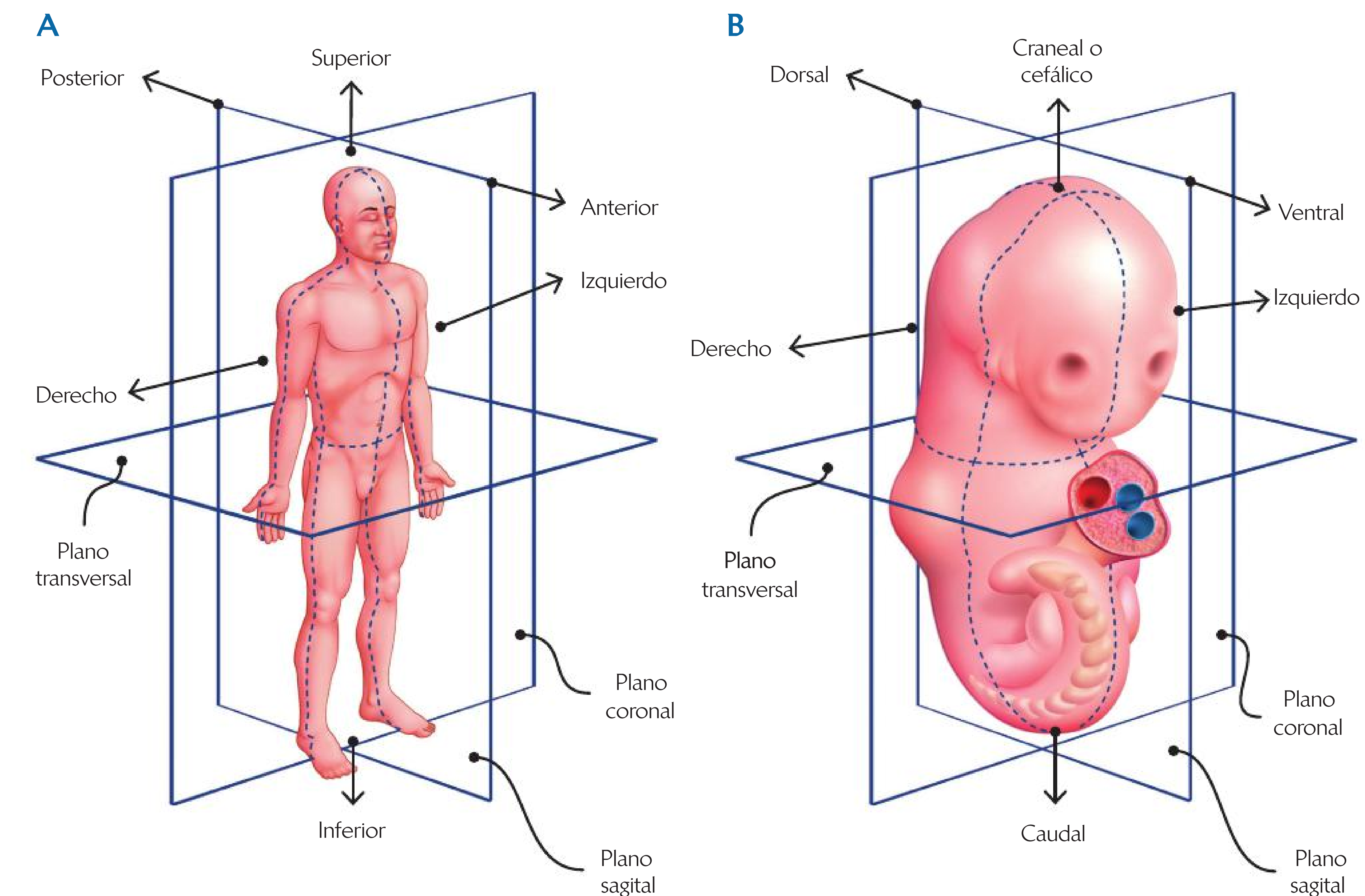


Figura 1-7. Planos de corte más utilizados en la anatomía y la embriología. Las *flechas* indican el sentido en el que el corte es llevado a través del cuerpo del embrión. Nótese cómo los planos de corte son perpendiculares entre sí

RESUMEN

- El período embrionario comprende las ocho primeras semanas de la vida prenatal y durante este ocurre la organogénesis. Se divide en etapa embrionaria presomítica y etapa embrionaria somítica.
- El período fetal abarca desde la novena semana hasta el momento del nacimiento, y durante este acontece el crecimiento y maduración de todos los aparatos y sistemas del cuerpo.
- En embriología, los términos *derecho* e *izquierdo* se utilizan para describir los lados derecho e izquierdo del embrión/feto; *ventral* y *dorsal* para describir la parte anterior y posterior; y *craneal* (cefálico) y *caudal* para describir los extremos superior e inferior.
- Se considera plano *sagital* o *medial* a aquel que divide al cuerpo en un lado derecho y un lado izquierdo, plano *coronal* o *frontal* al que divide al cuerpo en una mitad ventral y otra dorsal, y plano *transversal* al que divide el cuerpo en una mitad craneal y otra caudal.
- De igual manera, se considera *proximal* o *distal* a la región o estructura que queda más cerca o más alejada de su origen, respectivamente.

AUTOEVALUACIÓN

Visita el sitio web complementario para resolver las siguientes preguntas:

1. La notocorda es una estructura en forma de barra situada a lo largo de la línea media en la región dorsal del embrión, que entre otros propósitos sirve de guía para el desarrollo de la columna vertebral. Es necesario estudiarla desde la región cefálica hasta la región caudal. Considerando que el cuerpo del embrión presenta una curvatura ventral en los extremos craneal y caudal, ¿qué plano de corte escogería?
   a. Coronal
   b. Sagital (medio sagital)
   c. Transversal
   d. Distal

2. Campo de la ciencia que estudia específicamente los defectos congénitos en el ser humano:
   a. Biología del desarrollo
   b. Patología
   c. Dismorfología
   d. Teratología

3. Durante el período fetal ocurre lo siguiente:
   a. Se activan los genes responsables de la diferenciación celular
   b. Aparecen los primordios de los segmentos y órganos del cuerpo
   c. Tiene lugar la etapa de organogénesis
   d. Ocurre el crecimiento y maduración de los órganos del cuerpo

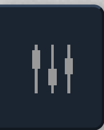
4. Investigador a quien se atribuye el descubrimiento de la inducción primaria:
   a. Hans Spemann
   b. Karl Ernst von Baer
   c. Anton van Leeuwenhoek
   d. George L. Streeter

5. Investigador que elaboró la clasificación de los horizontes del período embrionario:
   a. Hans Spemann
   b. Karl Ernst von Baer
   c. Anton van Leeuwenhoek
   d. George L. Streeter

6. Plano de corte que divide al cuerpo en una mitad ventral y otra dorsal:
   a. Transversal
   b. Coronal
   c. Sagital
   d. Proximal

7. Plano de corte que divide al cuerpo en una mitad derecha y otra izquierda:
   a. Transversal
   b. Coronal
   c. Sagital
   d. Distal

8. El período embrionario somítico comprende de:
   a. La fertilización a la semana 3
   b. La semana 3 a la 8
   c. La semana 9 a la 20
   d. La semana 21 al nacimiento



9. El período embrionario presomítico comprende de:
   a. La fertilización a la semana 3
   b. La semana 3 a la 8
   c. La semana 9 a la 20
   d. La semana 21 al nacimiento

10. La organogénesis ocurre durante el período:
    a. Embrionario presomítico
    b. Embrionario somítico
    c. Fetal temprano (antes de la semana 20)
    d. Fetal tardío (después de la semana 20)

 VISITA EL SITIO WEB Y ENCONTRARÁS:

- Autoevaluaciones
  - Respuestas
  - PDF con Autoevaluaciones complementarias
- Imágenes y cuadros
- Casos clínicos
- Embriofetoteca
- Ejercicios clínicos
- Enlaces de interés
- Lecturas recomendadas

CAPÍTULO 2

CONCEPTOS BÁSICOS DE LA SEÑALIZACIÓN MOLECULAR EN EL DESARROLLO

Concepción Sánchez Gómez
Roberto Lazzarini Lechuga

OBJETIVOS

- Describir las vías más importantes de la señalización molecular en el desarrollo.
- Indicar los procesos morfogenéticos que regulan estas vías.
- Mostrar su importancia en la clínica.

INTRODUCCIÓN

El *desarrollo embrionario* es el proceso mediante el cual el cigoto, célula diploide totipotencial resultado de la unión del óvulo y el espermatozoide, se transforma en un organismo completo y funcional. Durante este proceso, además de que el embrión aumenta de tamaño, incrementa su complejidad morfológica y funcional debido a una serie de actividades celulares conocidas como "procesos básicos del desarrollo" o "mecanismos morfogenéticos", por ejemplo, proliferación, migración, diferenciación y apoptosis. Estos acontecimientos son modulados a través de la comunicación entre las células y su entorno, que provoca cambios finamente orquestados en el patrón espacio-tiempo de la transcripción de genes y ulterior síntesis de proteínas, tales como factores de crecimiento, moléculas de señalización y factores de transcripción.

La comunicación celular, a nivel molecular, inicia con ligandos extracelulares, que suelen ser proteínas secretadas solubles (factores de crecimiento y morfogenéticos) o componentes de la matriz extracelular. Estas moléculas, al ser reconocidas por receptores transmembrana de células diana, inician la transducción de la señal mediante diferentes proteínas citoplasmáticas, casi siempre a través de cascadas de fosforilación. Es común que durante la embriogénesis existan redes complejas de señalización en las que una vía regula a otras. El empleo de técnicas de biología molecular y genética ha llevado a la conclusión de que, a pesar de la complejidad de las redes moleculares que promueven la embriogénesis, participa un escaso número de familias de ligandos y receptores, entre los que destacan Wingless (Wnt), Sonic Hedgehog (SHH), el factor de crecimiento transformante β (TGF-β, *transforming growth factor β*), la proteína morfogenética del hueso (BMP, *bone morphogenetic protein*), el receptor NOTCH y los que tienen actividad de enzima tirosina-cinasa. Además, recientemente se ha caracterizado una vía de señalización típicamente intracelular promovida por una proteína-cinasa llamada *Hippo*. Estas mismas vías regulan la homeostasis de tejidos en la etapa posnatal.

El análisis de este tema durante la embriogénesis se complica debido a que el mismo ligando, junto con sus receptores, puede transferir la señal por la vía canónica (regular) o por vías alternas, provocando efectos convergentes o divergentes que dependen

del tipo celular y la etapa del desarrollo en la que se analiza el proceso. Estos hechos imposibilitan la elaboración de un catálogo completo de las vías de señalización responsables de la embriogénesis de cada órgano. Por esta razón, en el capítulo se describen brevemente las vías de señalización promovidas por las proteínas antes mencionadas, los procesos morfogenéticos que regulan y su importancia clínica.

WNT/FRIZZLED

Los genes *Wnt* codifican la familia de proteínas Wnt. Estas proteínas se secretan y se unen a receptores "frizzled", generando vías de señalización que regulan programas genéticos en el desarrollo embrionario.

El gen *Wnt* fue descubierto en la mosca *Drosophila* como un mutante causal de ausencia de alas en la mosca, y se determinó que el gen codifica una lipoglucoproteína a la que denominaron "Wingless" (Wnt). Tiempo después, se encontró una proteína homóloga en vertebrados que controla programas genéticos durante el desarrollo embrionario y que regula la polaridad celular, los movimientos morfogenéticos y el desarrollo axial, así como la homeostasis de los tejidos adultos. Cuando se interrumpe o modifica esta vía de señalización, se producen defectos del desarrollo o enfermedades graves como el cáncer. La transducción de la señal generada por Wnt en las células diana depende de la presencia de receptores "frizzled" y correceptores LRP (de *leucine-responsive regulatory protein*); además, con base en el transductor citoplasmático de la señal, se han caracterizado tres vías principales: la vía canónica (Wnt/β-catenina), la vía no canónica (Wnt/JUN-cinasa) y la dependiente de calcio (Wnt/Ca^{2+}) (**Figura 2-1**).

Vías de señalización y función

Vía canónica (Wnt/β-catenina)

Esta vía es en realidad un mecanismo protector de β-catenina. La presencia de Wnt determina que el complejo de ubicuitinización y degradación de proteínas citoplasmáticas, compuesto por glucógeno sintetasa-cinasa 3β (GSK3β), Axin1, Axin2/conductina y CK1 (caseína-cinasa 1), permanezca desensamblado. En consecuencia, tanto GSK3β como CK1 promueven la fosforilación del correceptor LRP5/6, al que también se acopla

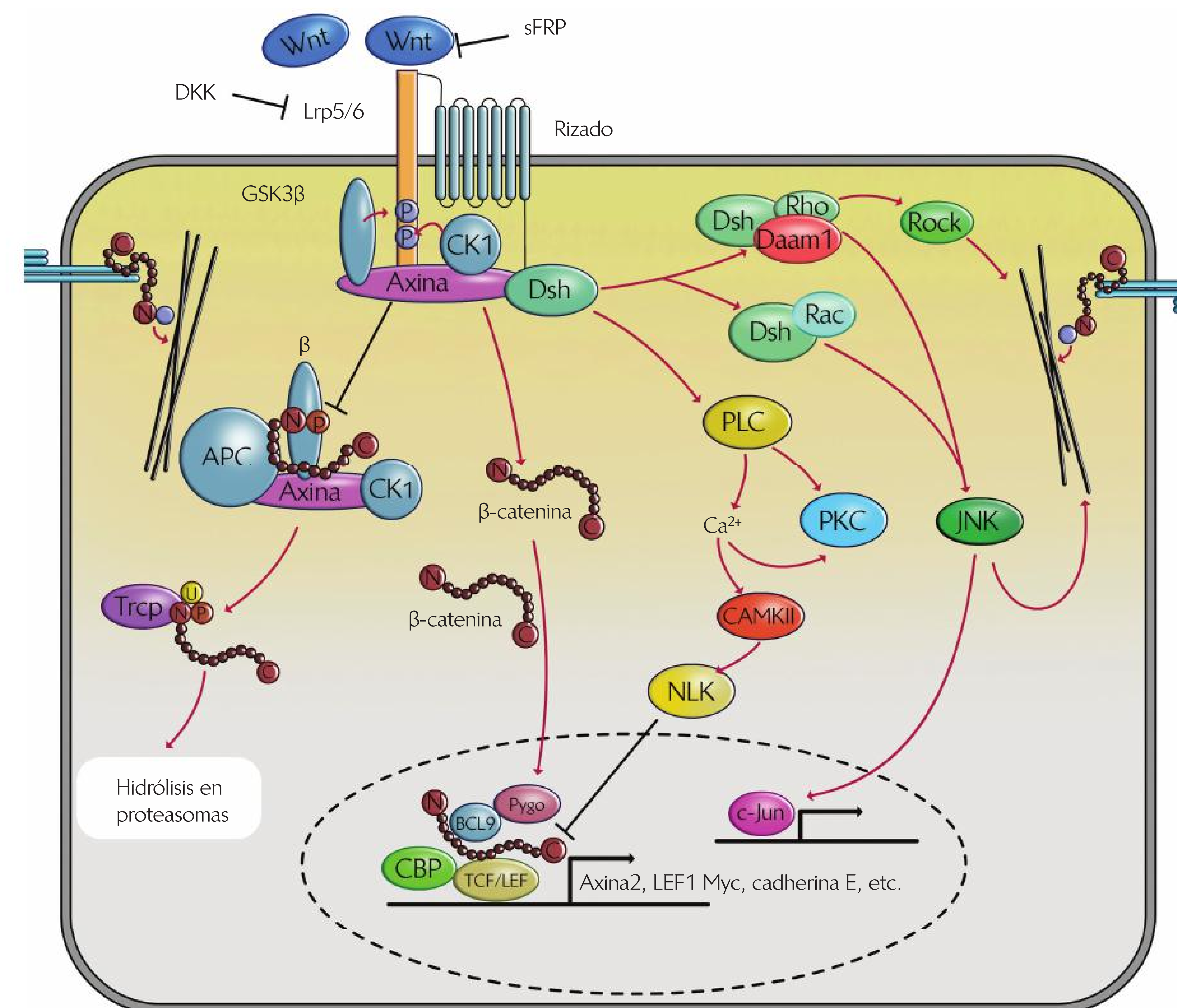


Figura 2-1. Vías de señalización promovidas por *Wnt/Frizzled*

Axin1. Por su parte, la β-catenina permanece hipofosforilada y no es degradada sino transferida al núcleo, donde forma complejos moleculares con factores y cofactores de transcripción (Tcf/Lef, CBP, BCL9 y Pygopus). Una peculiaridad de esta vía de señalización es que puede ser regulada negativamente a través de proteínas solubles extracelulares. La proteína Dickkopf bloquea al correceptor LRP mientras que algunas proteínas de la familia FRP (químicamente relacionadas con "frizzled") secuestran al ligando soluble Wnt antes de que haga contacto con su receptor transmembrana. Esta vía tiene un papel significativo en la diferenciación del tejido endometrial durante el ciclo estral, promueve la especificación temprana del linaje del trofoblasto, activa al blastocisto y regula procesos de implantación del embrión y desarrollo de la placenta.

Vía no canónica (Wnt/JUN-cinasa)

En esta vía no participa la β-catenina y la proteína Daam1 conecta a DSH con efectores corriente abajo como el RHO para regular la organización del citoesqueleto y la polaridad celular. Mediante el silenciamiento del gen se demostró que los genes Jun-cinasa *JNK1* y *JNK2* son indispensables para el desarrollo del tubo neural y el control de la producción de interleucina 2 (IL-2) en los linfocitos T como respuesta a la radiación con rayos ultravioleta. Por su parte, el *JNK1* regula la diferenciación de células Th2, activa los linfocitos T y está implicado en la apoptosis de timocitos así como en la respuesta celular a la insulina.

Vía dependiente de Ca^{2+} (Wnt/Ca^{2+})

Finalmente, la vía Wnt dependiente de Ca^{2+} es la menos caracterizada y aparentemente más diversa. Es importante porque promueve la polaridad dorsoventral del embrión temprano y los movimientos convergentes de la gastrulación. También se ha implicado en el desarrollo del cáncer de próstata. Suele provocar la activación de la fosfolipasa C (PLC, *phospholipase C*) y la proteína-cinasa C (PKC, *phosphokinase C*), con la consiguiente liberación de calcio intracelular que activa la cinasa C dependiente de calmodulina (CaMKII), o bien, la cinasa similar a Nemo (NLK, *Nemo-like kinase*), y la supresión del efecto de la vía canónica Wnt/β-catenina.

SONIC HEDGEHOG

El gen *Sonic Hedgehog* (*SHH*) codifica para la proteína SHH, que se secreta y se une al receptor Patched1. La SHH desempeña un papel muy importante en la proliferación celular y la morfogénesis.

La proteína Sonic Hedgehog (SHH) es una glucoproteína secretada con actividad paracrina. Su acción sobre las células diana es mediada por el receptor "Patched1" (PTC1) y el transductor de señal "Smoothened" (SMO).

Vía de señalización

El contacto SHH/PTC1 provoca el acoplamiento de SMO con PTC1. El complejo SHH/PTC1-SMO provoca que un grupo de proteínas citoplasmáticas, entre las que destacan SU(FU) (de *suppressor of fused*), FU (de *fused*) y la proteína-cinasa A (PKA, *protein-kinase A*), se acoplen con factores de transcripción con dedos de zinc de la familia GLI inactivos y promueven su fosforilación y transferencia al núcleo. El proceso culmina con el incremento en la expresión, no solo de factores de transcripción GLI1, sino también de proteínas implicadas en la vía promovida por SHH (**Figura 2-2A**).

La vía de señalización SHH/PTC1-SMO es vital en diversos aspectos del desarrollo animal y el mantenimiento de las células progenitoras. Es importante mencionar que, en ausencia de SHH, el receptor PTC1 bloquea la actividad de SMO y, por lo tanto, la transducción de la cascada de señalización que involucra la fosforilación de GLI por la PKA. Lo anterior determina la degradación parcial de GLI por complejos proteasómicos y la generación de una molécula GLI truncada que, al transferirse al núcleo, inhibe la transcripción de genes diana dependientes de SHH (**Figura 2-2B**).

Función

En humanos, la proteína SHH suele tener un efecto morfógeno o mitógeno a través de gradientes de concentración, y resulta esencial para regular el destino y densidad de la población de neuronas en el cerebro, la generación de oligodendrocitos y el desarrollo de los ganglios basales. También determina el patrón de desarrollo y control de tamaño de las extremidades y algunos órganos internos. No es sorprendente que la desregulación de la vía de SHH provoque defectos al nacimiento, como el síndrome de Gorlin y el síndrome de cefalopolisindactilia de Greig, así como cánceres incluyendo el carcinoma de células basales y el meduloblastoma.

FACTORES DE CRECIMIENTO TRANSFORMANTE β Y PROTEÍNAS MORFOGENÉTICAS DEL HUESO

Los factores de crecimiento transformante β (TGF-β) y las proteínas morfogenéticas del hueso (BMP) son ligandos que se unen a sus receptores iniciando una cascada de señalización molecular, la cual lleva a la activación de genes específicos relacionados principalmente con el desarrollo de los sistemas cardiovascular, nervioso y musculoesquelético.

Los TGF-β, las BMP y la activina son proteínas muy conservadas desde el punto de vista evolutivo que pertenecen a una superfamilia de ligandos. Son moléculas con múltiples funciones que pueden actuar mediante mecanismos autocrinos, paracrinos y endocrinos. En general desempeñan funciones muy importantes en diversos procesos durante la embriogénesis y en el mantenimiento de la homeostasis de los tejidos en la vida

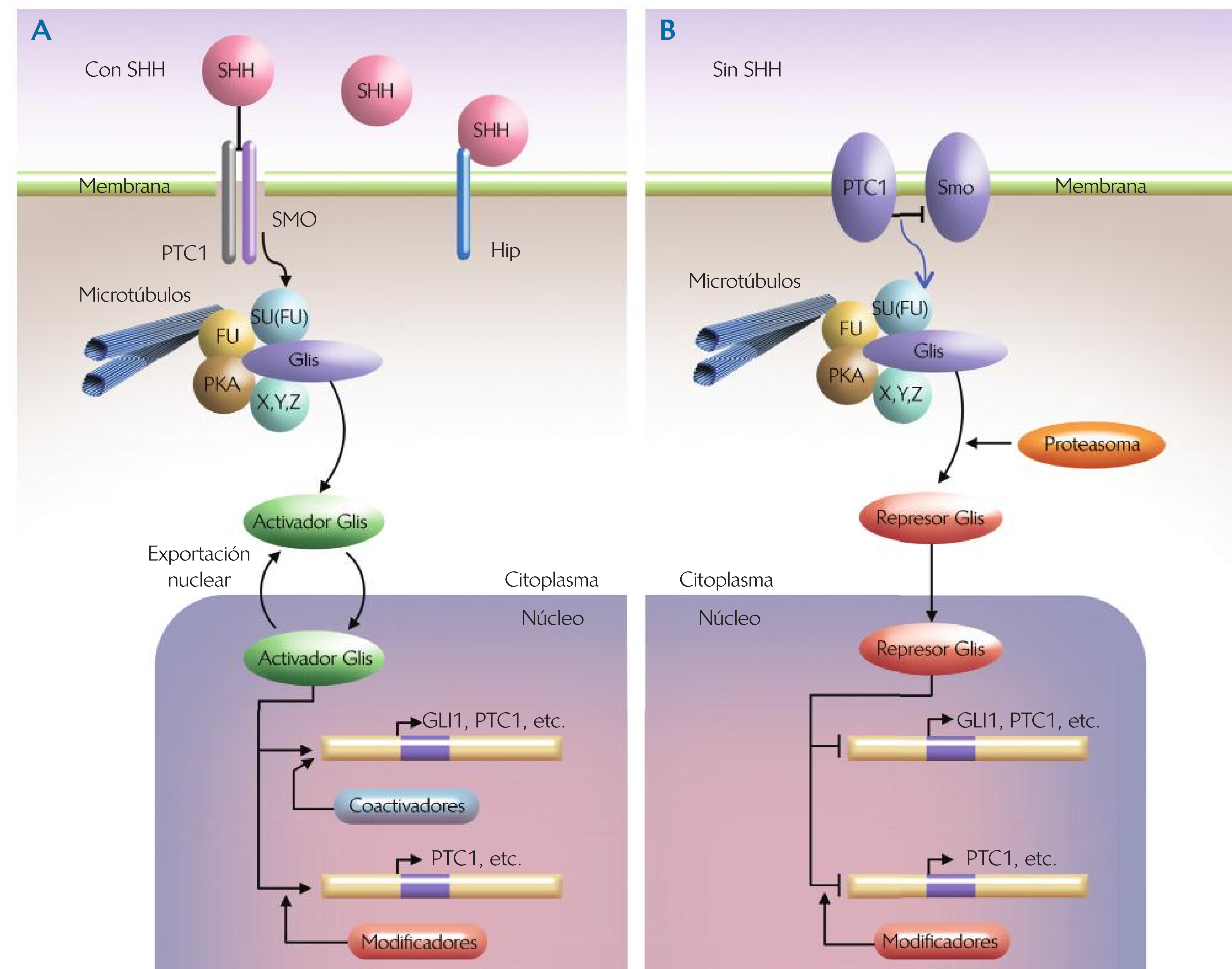


Figura 2-2. Vías de señalización SHH. **A.** La vía de señalización promovida por *SHH/PTC1* no solo activa la función reguladora de la transcripción de GLI, sino también la de diversas proteínas involucradas en esta vía. **B.** En ausencia de SHH, GLI permanece hipofosforilada y tiene un efecto represor de la transcripción de GLI y otros efectores de esta vía

posnatal. La modificación o pérdida de actividad de las vías de señalización promovidas por estos ligandos provoca defectos congénitos y enfermedades vasculares y autoinmunitarias, fibrosis y cáncer.

Vías de señalización

La transducción de señales dependientes de TGF-β o BMP tiene dos vías intracelulares principales, dependiendo del tipo de receptores y proteínas mediadoras SMAD involucradas (**Figura 2-3**). Las proteínas SMAD suelen agruparse en dos conjuntos con funciones diferentes: SMAD específicas del receptor (R-SMAD: SMAD2/3 de los receptores de TGF-β o SMAD1/5/8 de los receptores de BMP). Por su parte, SMAD4 es una proteína efectora que en complejo con R-SMAD se desplaza al núcleo para realizar su función promotora o inhibidora de la transcripción:

- El contacto del ligando TGF-β con su recetor tipo II (TGF-BRII), constitutivamente activo, forma un complejo molecular que induce el enlace, fosforilación y activación de los receptores tipo I (TGFBRI/Alk5), que a su vez promueven la fosforilación de proteínas citoplasmáticas SMAD2/3.
- El contacto de los ligandos BMP con los receptores BMPRI/II o BMPRI/Alk1, 2, 3 o 6 promueve la fosforilación de las proteínas citoplasmáticas SMAD1/5/8.

Ya activadas, ya sea SMAD2/3 o SMAD1/5/8 se transfieren al núcleo, donde se asocian con factores de transcripción específicos para promover la transcripción de genes diana. Entre los genes regulados por estas vías destacan los que codifican las proteínas que participan en la organización de la matriz extracelular, como la ID1 (inhibidor del *DNA binding-1*) y la SERPINE1 (inhibidor del activador del plasminógeno), y los genes que participan en la osteogénesis, como *RUNX2*.

También se han descubierto receptores accesorios activados por componentes de la matriz extracelular, como los betaglucanos y la endoglina, con capacidad para modular la vía de señalización de TGF-β o BMP a través de sus receptores. El betaglucano hace más eficiente la asociación entre el TGF-β y sus receptores, mientras que la endoglina lleva a cabo esta función con el TGF-β y las BMP. Cabe mencionar que el TGF-β, a través de sus receptores tipo I y II, promueve

una vía de señalización alterna que implica a las proteínas RAS y MAPK.

La característica distintiva de la vía de señalización dependiente de BMP es que puede ser regulada negativamente, tanto por antagonistas extracelulares solubles como por inhibidores intracitoplasmáticos:

- **Los antagonistas extracelulares solubles** Noggin y las proteínas relacionadas tienen dominios homólogos de la molécula de los receptores transmembrana de BMP, que les permiten acoplarse con el ligando y secuestrarlo antes de que haga contacto con sus receptores transmembrana. Se sospecha que la endoglina soluble de la matriz extracelular (Sol-Endo) también puede secuestrar los ligandos y antagonizar su función.
- **Los antagonistas citoplasmáticos son más diversos.** La proteína SMAD6, al unirse con receptores BMP tipo I, evita que SMAD1, 5 y 8 sean activadas. La proteína TOB interactúa con las proteínas SMAD previamente activadas y evita que se transfieran al núcleo. Por su parte, la SMURF1, proteína con actividad de ubicuitina-ligasa, puede afectar negativamente la vía de señalización dependiente de BMP desde el núcleo, promoviendo la destrucción de SMAD1, 4 y 5 o de factores de transcripción como RUNX2. En el citoplasma, la SMURF1 junto con SMAD6 o 7 degrada receptores BMP tipo I.

Función

En particular, el TGF-β es importante en la embriogénesis cardíaca al mediar procesos de adhesividad celular y de transformación epitelio-mesénquima para la formación de las crestas del cono y el tronco y el desarrollo de las valvas atrioventriculares. También induce la expresión de la proteína proapoptótica BIN en hepatocitos y linfocitos B. Algunos estudios genéticos en humanos correlacionan las mutaciones de componentes de la vía de señalización promovida por el TGF-β con trastornos vasculares como el aneurisma de la aorta.

Por su parte, las BMP, además de inducir la formación de hueso y cartílago, en las primeras etapas de la embriogénesis tienen una función ventralizante. Durante la neurulación regulan positivamente la especificación del ectodermo epidérmico. La BMP-2, aparte de dirigir la especificación de células de la cresta neural en fenotipos nerviosos, en conjunto con el factor de crecimiento fibroblástico y SHH, inhibe la expansión del esbozo de las extremidades e induce la formación de precursores de condrocitos y osteoblastos. Las BMP-4 y 7 favorecen el

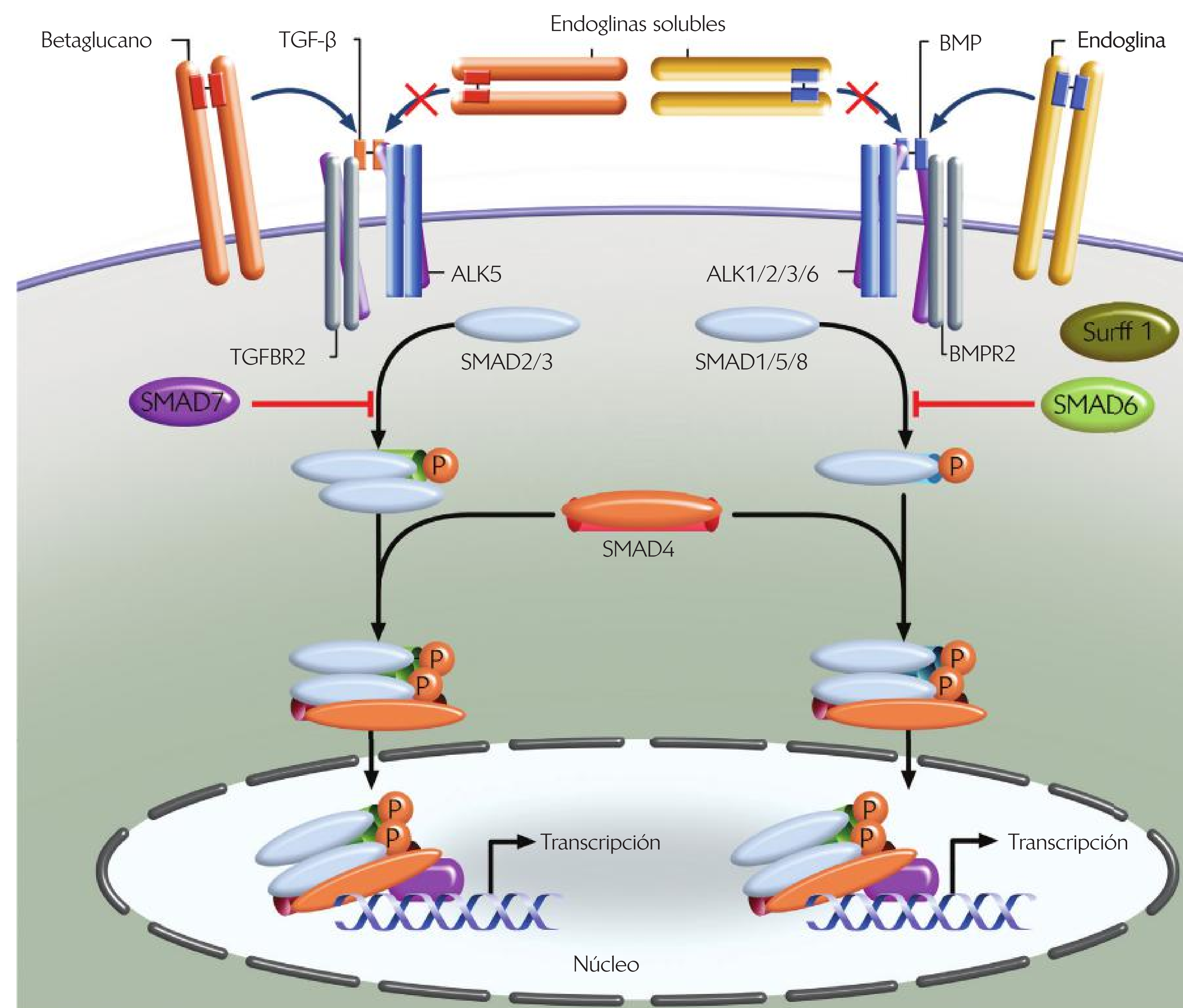


Figura 2-3. Homología de la señalización del factor de crecimiento transformante β (TGF-β) y proteínas morfogenéticas del hueso (BMP)

desarrollo de neuronas con fenotipo adrenérgico y la BMP-2 inhibe la miogénesis en el esclerotomo y miotomo de las somitas.

FACTORES DE CRECIMIENTO Y RECEPTORES CON ACTIVIDAD TIROSINA-CINASA

Diversos factores de crecimiento se pueden unir a receptores con actividad de tirosina-cinasa, lo que hace que los receptores se autofosforilen y se inicie el proceso de señalización intracelular que regula la apoptosis, la organización del citoesqueleto, la migración celular, la proliferación y la diferenciación.

El factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, *platelet-derived growth factor*), el factor de crecimiento epidérmico (EGF, *epidermal growth factor*), el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) y el factor de crecimiento fibroblástico (FGF, *fibroblast growth factor*) son ejemplos de ligandos que comparten la característica de ser reconocidos por receptores con actividad tirosina-cinasa.

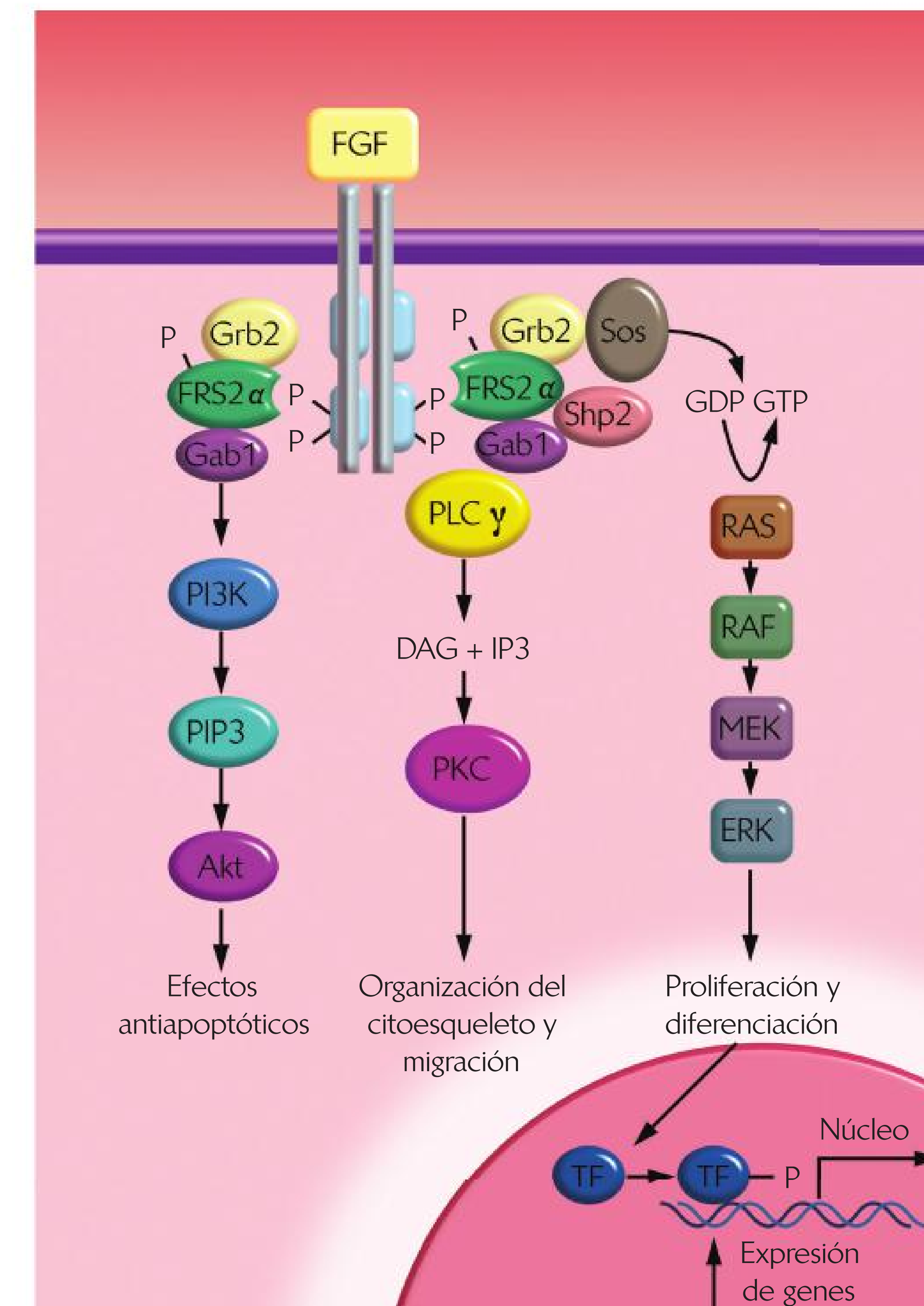


Figura 2-4. Vías de señalización dependientes de receptores con actividad de tirosina-cinasa, promovidas por varios factores de crecimiento señalando sus posibles efectos

Vía de señalización

El resultado del reconocimiento del ligando y su receptor es la autofosforilación e inicio de la función tirosina-cinasa de los receptores transmembrana. La señal es transferida al citoplasma por proteínas adaptadoras como GRB (de *growth-factor-receptor-bound protein*) y por factores de intercambio de nucleótidos que activan proteínas G pequeñas, que en la vía clásica tienen como objetivo la protooncoproteína RAS que recluta y activa una proteína-cinasa de la familia RAF (RAF-1, B-RAF o A-RAF). Esta promueve la actividad de MEK1/2 (proteína-cinasa de la familia MAP2K), que a su vez fosforila ERK1/2 (de *extracellular-regulated kinases*) (**Figura 2-4**). Se sabe que los patrones temporales de activación de la cascada de MAPK pueden ser modulados negativamente por RKIP (de *Raf kinase inhibitor protein*), KSR (de *kinase suppressor of Ras*), MP1 (de *MEK partner 1*) y fosfatasas como MKP (de *MAPK phosphatases*), entre otras posibilidades.

Existen diversos genes diana de las cinasas reguladas por señales extracelulares (ERK1/2). Destacan los factores de transcripción AP-1, NF-KB y MYC, las cinasas como RSK, las proteínas reguladoras de supervivencia celular como BCL-2 y CPL2 y los componentes del citoesqueleto como la paxilina. Por manipulación genética, se determinó que la ERK2 participa en la diferenciación del mesodermo y la formación de la placenta. Por su parte, la ERK5, también conocida como "Big MAPK1" (BMK1), es necesaria para la angiogénesis y el desarrollo cardiovascular. En el período posnatal, ERK1 es importante para la respuesta de los linfocitos T, mientras que ERK1 y ERK2 ejercen su función para la respuesta neuronal y procesos de memoria.

En algunos tipos celulares, los receptores con actividad tirosina-cinasa promueven vías citoplasmáticas alternas y diferentes efectos (**Figura 2-4**). Si se involucra la fosfolipasa C γ (PLC-γ) y la proteína-cinasa C, se promueve la organización del citoesqueleto y la migración celular. Si el objetivo es la enzima fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) y la cinasa de adherencias focales AKT, los efectos son antiapoptóticos.

Función

Esta vía de señalización influye de manera significativa en la expresión de genes, el metabolismo, la migración y proliferación celular, la morfología de las células, la supervivencia, la apoptosis y la homeostasis tisular. La actividad aberrante de esta vía de señalización en la etapa posnatal suele correlacionarse con enfermedades neurodegenerativas, diabetes, cáncer y metástasis.

RECEPTOR NOTCH

El receptor NOTCH es una proteína de membrana que se une a un ligando que es también una proteína de membrana situada en otra célula, y es por ello que se requiere

la unión entre las células. La activación de la señalización celular a través del NOTCH da como resultado la transcripción de genes fundamentales para el desarrollo embrionario, ya que participan en el establecimiento de los distintos linajes celulares y en mantener el funcionamiento correcto de las células diferenciadas.

La vía de señalización del receptor NOTCH es un proceso de comunicación yuxtacrino que tiene como prerrequisito indispensable el contacto intercelular. Esta vía, además de controlar la función de las células progenitoras, permite el establecimiento de patrones de expresión genética que conducen a la diferenciación celular. Esta función se logra debido a que el complejo NOTCH-ligando promueve una serie de cambios conformacionales de diversas proteasas de la superficie celular que van cortando fragmentos extracelulares e intracelulares de NOTCH hasta convertirlo en un coactivador transcripcional. Tanto los receptores NOTCH como sus ligandos Delta (Dl) o "Jagged/Serrate" son glucoproteínas transmembrana de un solo paso, químicamente muy complejas, que aseguran su procesamiento y conversión en un pequeño fragmento intracelular separado de la membrana. En los mamíferos se conocen cuatro genes *NOTCH* (*NOTCH1* a *NOTCH4*) y cinco ligandos: tres similares a Delta [*Delta-like* (Dll)-1/3/4] y dos de tipo "Jagged" (Jagged1/2).

Vías de señalización

En la vía de señalización canónica, la proteína NOTCH, antes de ser liberada hacia la membrana, es modificada en el aparato de Golgi mediante glucosilación y proteólisis (S1). Incluso el grado de glucosilación del NOTCH tiene un papel regulatorio en la unión con el ligando. La interacción NOTCH/Delta o NOTCH/Jagged provoca la exposición de una metaloproteasa extracelular (S2), que es activada por la proteasa transmembrana ADAM/TACE (enzima convertidora del factor de necrosis tumoral de la familia de las desintegrinas y metalopeptidasas). El resultado es la liberación del dominio extracelular de NOTCH. En contraste, el dominio intracelular sufre dos fragmentaciones adicionales (S3/S4) mediante la presenilina, que es el componente catalítico del complejo γ-secretasa (S3). Como resultado de este procesamiento, se forma un dominio intranuclear de NOTCH (NICD, *NOTCH intracelular domain*) que inmediatamente se transfiere a ese compartimento. El NICD, junto con el factor de transcripción CSL y coactivadores como MAML (de *master mind-like*) o la proteína recombinante de unión supresora de calvicie (RBPJ, *recombination signal binding protein for immunoglobulin kappa J region*), desplazan al correpresor y forman un complejo activador de la transcripción para promover genes diana como *HES-1* y *HES-5*. Hallazgos recientes indican que el dominio intracelular de los ligandos (LICD, *ligand intracelular domain*) también es liberado de la membrana mediante un proceso proteolítico similar al de NOTCH, y su función es antagonizar la vía de señalización de NOTCH (**Figura 2-5**).

Se conoce una vía de NOTCH no canónica en la que el ligando es una integrina y el dominio intracelular de NOTCH puede tener efectos citoplasmáticos antiapoptóticos o en la adhesividad celular.

Función

La vía de señalización promovida por NOTCH resulta vital para la embriogénesis. En etapas tempranas regula la expresión del gen *Nodal*, implicado en el establecimiento de la simetría derecha-izquierda; además modula diversos acontecimientos celulares incluyendo proliferación, diferenciación, apoptosis, mantenimiento del linaje de células progenitoras y especificación del destino celular.

Funcionalmente, el receptor NOTCH se ha correlacionado en la organogénesis y la renovación de tejidos y órganos como piel, músculo, sangre y vasos sanguíneos, riñón y sistema nervioso. En el intestino, el cuello uterino y las glándulas mamarias, es considerado un oncogén que puede funcionar coordinadamente con otras vías de señalización como NEU/ERBB2 y Wnt. En contraste, el NOTCH tiene función inhibidora en el cáncer de piel. Asimismo, se ha determinado que la sobreexpresión de NOTCH tiene efectos directos en la fibrosis de diversos órganos como el riñón, el pulmón y el corazón.

VÍA DE SEÑALIZACIÓN DEPENDIENTE DE LA CINASA HIPPO

La vía de señalización "Hippo" es una vía intracelular conformada por un núcleo central de proteína-cinasas, algunos coactivadores transcripcionales como Taz y proteínas asociadas con el DNA como Yap, consideradas oncoproteínas en la vida posnatal. Esta vía está regulada por mecanismos celulares intrínsecos y señales extracelulares. Regula el crecimiento y desarrollo de varios órganos en el embrión y en la vida posnatal se ha vinculado con el desarrollo de neoplasias.

La vía de señalización Hippo fue identificada hace dos décadas en la mosca de la fruta regulando el crecimiento de los tejidos. En años recientes, esta vía se ha caracterizado en procesos normales y patológicos en los mamíferos, tanto en la vida posnatal como durante el desarrollo intrauterino modulando la proliferación, migración, diferenciación celular y apoptosis. A diferencia de la mayoría de las vías de señalización conocidas, la de Hippo es una vía intracelular, regulada por mecanismos celulares intrínsecos, como el estado energético de las células, contacto intercelular, polaridad celular, actividad de microfilamentos de actina y señales mecánicas; también interviene una amplia gama de señales extracelulares, incluyendo las señales hormonales que actúan a través de receptores acoplados a proteínas G.

Vías de señalización

La vía de señalización Hippo está conformada por un núcleo central de proteína-cinasas serina-treonina, algunos

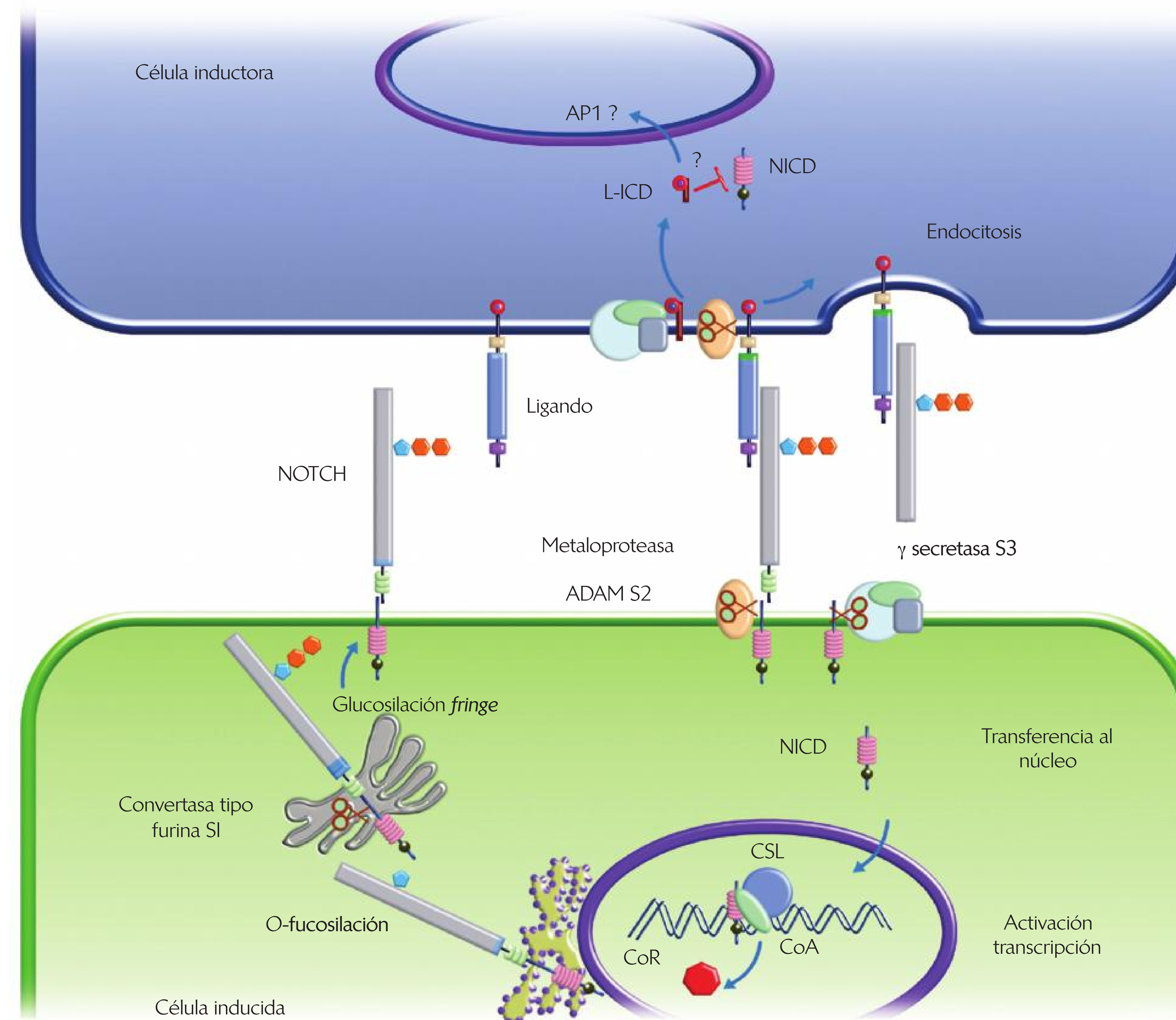


Figura 2-5. Regulación de la transcripción a través de comunicación yuxtacrina mediada por el receptor NOTCH

coactivadores transcripcionales como Taz y proteínas asociadas con el DNA como Yap, consideradas como oncoproteínas de la vida posnatal. El núcleo central de cinasas Hippo consta de las proteína-cinasas serina-treonina MST1 y MSTS2 (homólogas de Hippo en la mosca de la fruta) y LATS1 y LATS2, activadas por MST1/2, la proteína activadora de cinasa MOB1, también fosforilada por MST1/2 y la proteína Salvador (SAV), coactivadora de MST1/2. Cuando este complejo enzimático está activo, Yap y Taz son fosforiladas en múltiples sitios. Yap y Taz hipofosforiladas permanecen secuestradas en el citoplasma por proteínas 14-3-3, en tanto que Yap y Taz hiperfosforiladas expresan sitios promotores de degradación denominados *fosfodegron*, que facilitan el reclutamiento de la enzima ubicuitina-ligasa 3b (b-TRCP). Una vez poliubicuitinizadas, las proteínas son degradadas en un proteasoma. Algunos factores que inhiben la actividad del MST1/2, como la polimerización del citoesqueleto de actina, inhabilitan la función del núcleo central de cinasas Hippo. En consecuencia, Yap y Taz no son fosforiladas y son transferidas del citoplasma al núcleo celular, donde se asocia con factores de transcripción específicos como RUNX y TED para modular la transcripción de diversos genes, entre los que destacan el factor de crecimiento del tejido conjuntivo (CTGF, *connective tissue growth factor*), el factor de crecimiento fibroblástico y GLI2, entre otros (**Figura 2-6**).

Función

La vía Hippo regula el crecimiento y desarrollo de varios órganos en el embrión. La supresión de Yap en el corazón del embrión de ratón inhibe la proliferación de cardiomiocitos, causando hipoplasia del miocardio y mortalidad en la fase embrionaria. Asimismo, la supresión de MST1/2 en el pulmón fetal promueve la proliferación de células epiteliales, pero inhibe la saculación y diferenciación pulmonar. Por su parte, la deficiencia de Yap y Taz en células de la cresta neural de embriones de ratones genéticamente modificados provoca defectos de arcos faríngeos e hidrocefalia. En la vida posnatal, esta vía contribuye a los mecanismos de regulación de la inhibición del contacto celular; las fallas en esta vía se asocian con el desarrollo de neoplasias.

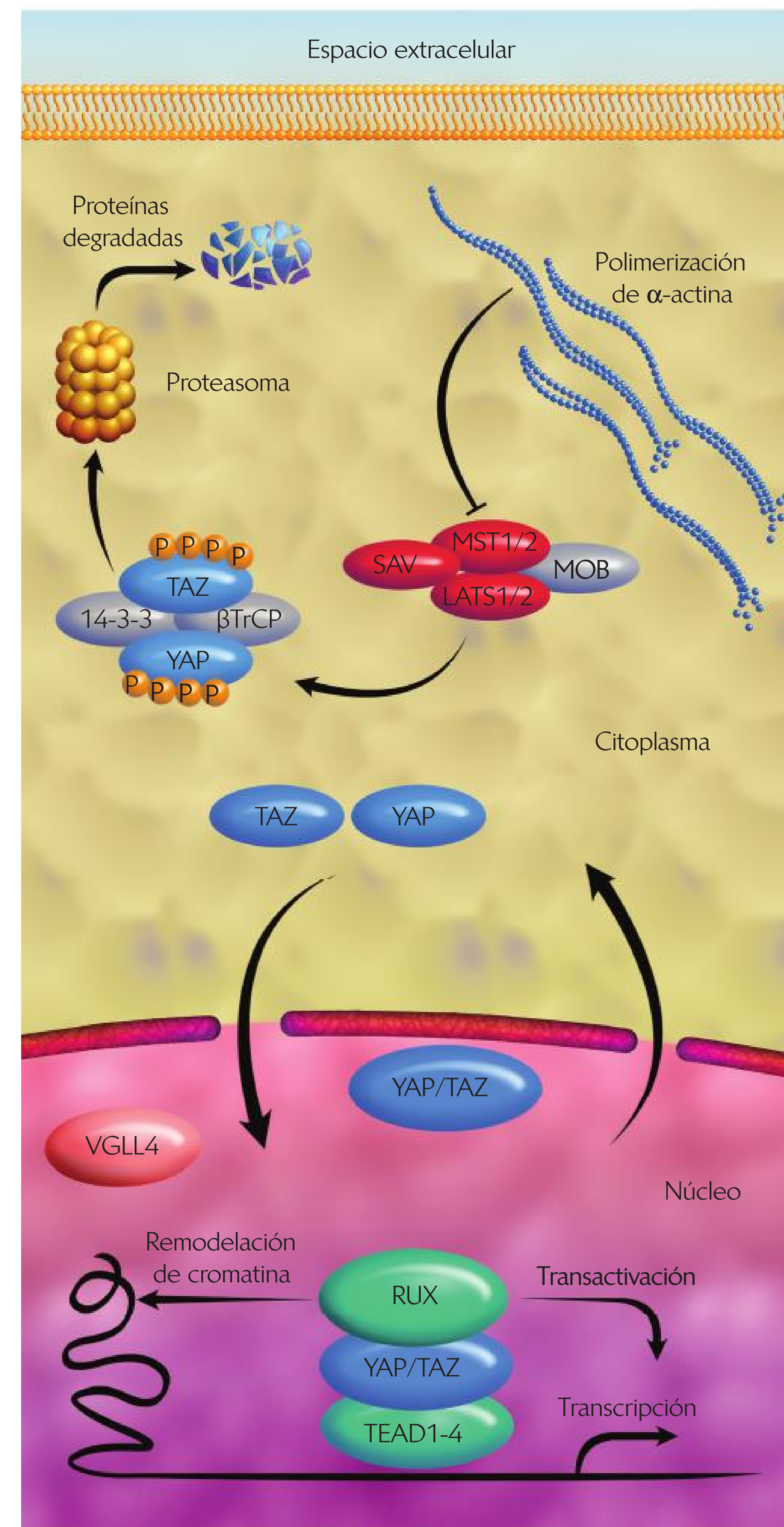


Figura 2-6. Vía de señalización intracelular Hippo que muestra que YAP y TAZ hipofosforiladas son transferidas al núcleo para regular la expresión de genes diana específicos

VÍA DE SEÑALIZACIÓN DEPENDIENTE DE SEMAFORINAS

Las vías de señalización promovidas por semaforinas (SEMA) constan de diferentes variantes esenciales para el desarrollo y mantenimiento de diversos órganos y tejidos, incluyendo el cardiovascular, endocrino, gastrointestinal, hepático, inmunitario, musculoesquelético, renal, reproductivo y respiratorio. La familia de SEMA se compone de 20 miembros que incluyen proteínas secretadas, glucoproteínas transmembrana y proteínas de superficie celular. Los receptores principales de las SEMA son las plexinas, que pueden formar complejos con neuropilinas 1 y 2 (NP1/2), la molécula de adhesión celular L1 (L1-CAM, *L1 cell-adhesion molecule*) y receptores tirosina-cinasas. CD72 es un receptor de baja afinidad para SEMA4D y la integrina-β1 es un receptor de elección de SEMA7A. Los transductores citoplasmáticos de la señalización de SEMA/plexinas son muy variados e incluyen diversas P-cinasas, MAP-cinasas, GTPasas, nucleótidos cíclicos, derivados del ácido araquidónico y moléculas que interactúan con la proteína amiloide A sérica (**Figura 2-7**). En la mayoría de los casos, la principal función de las SEMA es iniciar vías de señalización que modulan la adhesión celular y el citoesqueleto subyacente modificando la organización de los filamentos de actina y los microtúbulos. También afectan la forma, diferenciación, motilidad y supervivencia celular. Estos efectos ocurren principalmente a través de la unión de semaforinas a sus receptores, aunque las semaforinas transmembrana también sirven como receptores en sí mismos.

Función

Las semaforinas son proteínas de señalización implicadas en una amplia gama de funciones, incluyendo conectividad neuronal, angiogénesis, inmunorregulación y cáncer. Las SEMA3 intervienen en el desarrollo de los circuitos hipotalámicos y son importantes para el crecimiento de axones, la proliferación y migración neuronal y la polaridad neuronal. Actúan como señales repulsivas y atractivas para axones y dendritas, regulan la formación y función de sinapsis y afectan la morfología de las dendritas. Durante la embriogénesis del sistema nervioso periférico, los gradientes moleculares de SEMA dirigen la migración y segregación de las células de la cresta neural, colocándolas en la posición adecuada. En etapas más tardías, las SEMA controlan la migración de varios tipos neuronales, incluidas las interneuronas erráticas de ácido γ-aminobutírico (GABA), neuronas corticales y neuronas granulares cerebelosas. Las SEMA también participan en el desarrollo del corazón. Los mutantes de SEMA3 y plexina muestran defectos morfológicos cardíacos. La señalización SEMA también se ha implicado en varios acontecimientos clave de migración celular relacionados con la morfogénesis cardíaca, como la migración de células de la cresta neural, células endoteliales cardíacas y células miocárdicas. En hueso, se ha observado que los ratones *knock-out* SEMA3A tienen un desarrollo óseo deficiente. Finalmente, investigaciones recientes señalan que las SEMA podrían estar implicadas en la morfogénesis de ramificaciones epiteliales secuenciales responsables de la estructura compleja de estos órganos. Como grupo, las SEMA se expresan en la mayoría de los tejidos y su expresión varía considerablemente con la edad. Ningún patrón particular de expresión parece definir cada una de las diferentes clases de semaforinas, pero muchas son expresadas dinámicamente en áreas particulares durante el desarrollo, y esta expresión a menudo disminuye con la madurez. Se han descrito cambios en los niveles de expresión adulta de semaforinas después de una lesión neuronal y tejidos no

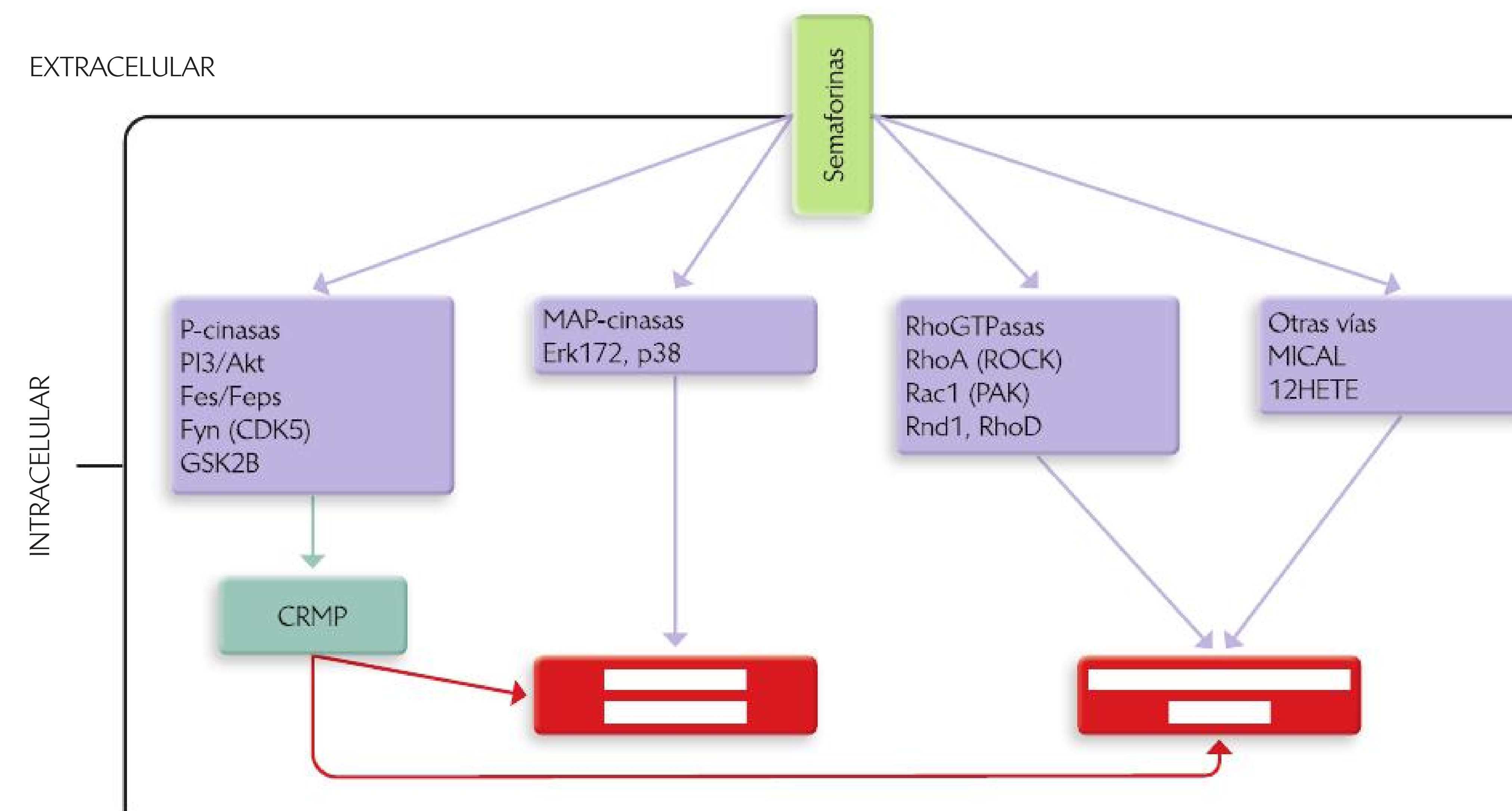


Figura 2-7. Vía de señalización de semaforinas que promueven movilidad y adhesividad celular

neuronales, durante la génesis de tumores y en asociación con otras alteraciones patológicas.

PERSPECTIVAS

La descripción de las principales vías de señalización implicadas en la diferenciación celular y morfogénesis de los tejidos y órganos contenida en este capítulo pone de manifiesto que la información disponible en la literatura médica es parcial y en muchas ocasiones confusa. Sin embargo, este es un tema de actualidad, ya que las mismas vías de señalización regulan la embriogénesis y la homeostasis de los tejidos en la etapa posnatal, de tal suerte que su desregulación provoca enfermedades crónico-degenerativas graves. Ello determina que la perspectiva actual sea encontrar genes candidatos que lleven a la prevención o corrección de las enfermedades congénitas y adquiridas en las que se han involucrado.

RESUMEN

- En el desarrollo embrionario, los procesos básicos del desarrollo son modulados a través de la comunicación celular. Unas células sintetizan y secretan moléculas denominadas *ligandos* y otras células reciben estas señales por medio de receptores a los que se unen específicamente los ligandos.
- La unión del ligando al receptor inicia la transducción de la señal al interior de la célula a través de la activación de vías de señalización molecular específicas.
- La vía de señalización es una secuencia de reacciones bioquímicas que dan como resultado la activación de proteínas específicas para la regulación de la función celular o la transcripción de genes específicos.
- En la compleja red de señalización para el desarrollo embrionario, hay una familia de ligandos y receptores que se ha comprobado que regulan acontecimientos muy importantes en el desarrollo, a saber: Wingless (Wnt), Sonic Hedgehog (SHH), factor de crecimiento transformante β (TGF-β), proteína morfogenética del hueso (BMP), factores de crecimiento y receptores con actividad tirosina-cinasa, receptor NOTCH, vía intracelular dependiente de la cinasa Hippo y semaforinas.
- El resultado de estas redes de señalización molecular en el desarrollo embrionario es la regulación de la proliferación celular, la diferenciación celular, la muerte celular programada, los movimientos celulares y la morfogénesis, entre otros. Asimismo, tanto en la etapa prenatal como en la posnatal se ha demostrado que contribuyen a la homeostasis de los tejidos.
- La alteración en los genes que regulan estas cascadas de señalización da lugar a defectos en el desarrollo prenatal, y en la vida posnatal, a enfermedades degenerativas o cáncer.

AUTOEVALUACIÓN

Visita el sitio web complementario para resolver las siguientes preguntas:

( ) **1.** La señalización de Wnt a través de la vía canónica desempeña un papel importante en:
- a. El desarrollo de la placenta
- b. El desarrollo del tubo neural
- c. La gastrulación
- d. La apoptosis

( ) **2.** De estas moléculas, ¿cuál es el ligando?
- a. PTC1
- b. GLI1
- c. SMO
- d. SHH

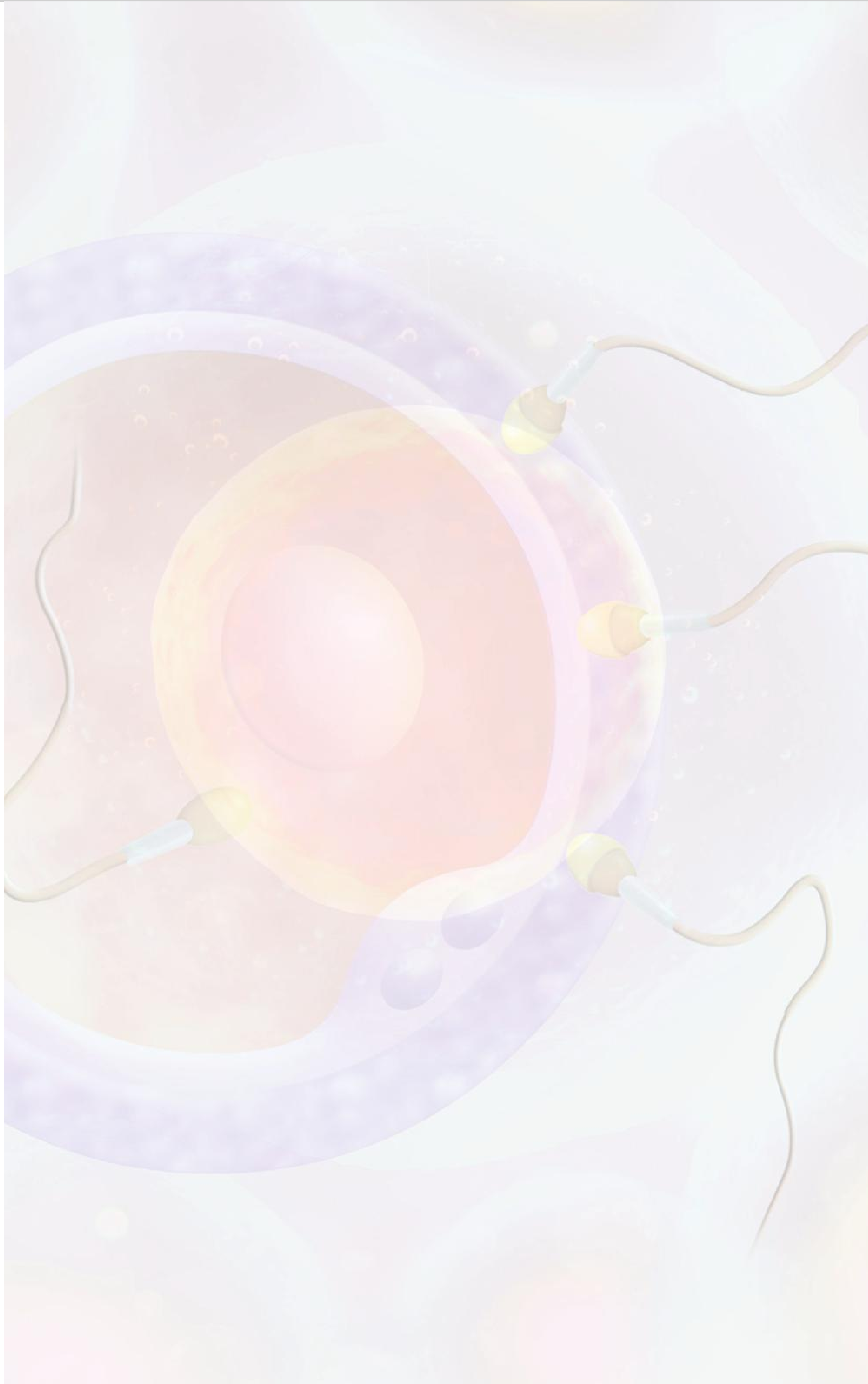
( ) **3.** Este ligando es una proteína de membrana:
- a. Wnt
- b. NOTCH
- c. BMP
- d. GRB

( ) **4.** Las proteínas mediadoras SMAD están implicadas en las vías de señalización de:
- a. TGF-β y BMP
- b. Sonic Hedgehog
- c. WNT/frizzled
- d. Receptores con actividad tirosina-cinasa

( ) **5.** Es un ligando que, al unirse con su receptor, comienza la actividad tirosina-cinasa del receptor:
- a. Factor de crecimiento transformante β
- b. Factor de crecimiento fibroblástico
- c. Proteína morfogenética del hueso
- d. Proteína SHH

VISITA EL SITIO WEB Y ENCONTRARÁS:

- Figuras
- Embriofetoteca
- Enlaces de interés
- Lecturas recomendadas



CAPÍTULO 3

CICLO CELULAR, MITOSIS Y MEIOSIS

Concepción Sánchez Gómez
Rocío Sánchez Urbina

OBJETIVOS

- Comprender el ciclo celular como un proceso dinámico controlado por una compleja red de proteínas que promueven la división celular o detienen el desarrollo del ciclo.
- Identificar los pasos de la mitosis para la división de células somáticas y comprender su significado biológico.
- Entender la meiosis como el proceso mediante el cual sucede la maduración nuclear de los gametos y conocer su significado biológico.
- Analizar por qué el entrecruzamiento entre cromátides y la segregación de los cromosomas o cromátides durante la metafase son los acontecimientos más significativos de la meiosis.
- Correlacionar la importancia de las fallas en la progresión de la meiosis con los defectos cromosómicos de los gametos y su significado en la clínica.

INTRODUCCIÓN

De acuerdo con el tercer enunciado de la teoría celular, las células siempre se originan de células preexistentes a través de un proceso de división celular denominado *mitosis*, por el cual la célula original transmite copias exactas de la información genética a las descendientes, que a su vez forman parte de la siguiente generación de células. Esto sucede a través de un proceso cíclico conocido como *ciclo celular*, en el que la célula se divide, crece y vuelve a dividirse. La división de las células también es la base para la reproducción de los organismos a través de la formación de los gametos mediante otro tipo de división celular llamado *meiosis*. Este capítulo tiene como propósito analizar el ciclo celular y las vías moleculares que lo regulan, así como la mitosis y meiosis, con especial énfasis en su importancia biológica.

CICLO CELULAR

El *ciclo celular* es una secuencia de acontecimientos que llevan a las células a crecer y proliferar; se encuentra regulado para evitar que las células proliferen descontroladamente y que las células con ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) dañado se dividan.

El ciclo celular comprende una serie de sucesos moleculares, morfológicos y funcionales, perfectamente orquestados, que culminan con la división de las células. Su duración promedio es de 16-24 h y consta de dos períodos bien caracterizados: interfase y división o *mitosis*, si se trata de células somáticas; y *meiosis* en el caso de las células de la línea germinal (óvulos y espermatozoides). Con base en el período en el que se duplica el material genético, la interfase se divide en tres fases (**Figura 3-1**):

- **Fase G1.** Crecimiento inicial.
- **Fase S.** Replicación del DNA.
- **Fase G2.** Crecimiento final y preparación del aparato mitótico.

Cabe resaltar que, durante la segmentación del cigoto, los blastómeros se dividen pero no hay crecimiento celular, de forma que los blastómeros aumentan en número pero van disminuyendo su volumen, y como resultado el embrión no incrementa su tamaño. En este período del desarrollo embrionario, la división celular es muy acelerada debido a que los primeros blastómeros presentan un ciclo celular de solo dos fases: S y M. Más tarde, en el blastocisto, poco antes de que inicie la implantación, el ciclo celular es completo ya que se incorporan las fases G1 y G2.

No todas las células son cíclicas. Al inicio del desarrollo embrionario, la proliferación es uno de los procesos básicos dominantes, y conforme avanza la embriogénesis, las células en fase G1 van abandonando paulatinamente el ciclo celular desviándose a una fase G0 en la que se encienden nuevos programas genéticos que determinan la diferenciación de células y tejidos para que inicie la morfogénesis. Ello no significa que la división celular concluya cuando termina de formarse un nuevo organismo; por el contrario: el proceso continúa a lo largo de la vida. Se estima que, en un individuo adulto, más de 25 millones de células se dividen cada segundo para reemplazar a las que van muriendo.

En resumen, hay células que normalmente tienen un nivel elevado de actividad mitótica, por lo que se dividen de forma permanente y su ciclo es continuo, como las células hematopoyéticas. Existen células que no suelen dividirse y solo entran en mitosis cuando reciben un estímulo; estas células están en la fase G0 durante un período variable y, cuando reciben el estímulo, vuelven a entrar en el ciclo celular y se dividen, como los hepatocitos. Pero hay otras células, altamente especializadas, que una vez que se diferencian abandonan definitivamente el ciclo celular y no se vuelven a dividir, como la mayoría de las neuronas.

Regulación del ciclo celular

Complejos CDK-ciclina

Los complejos cinasa dependiente de ciclina (CDK, *cyclin-dependent kinase*)-ciclina regulan las diferentes fases del ciclo celular (**Figura 3-1**). El factor promotor de la mitosis (MPF, *mitosis promoting factor*) es el responsable de que las células entren en mitosis. Este factor consta de dos proteínas: CDK1 y ciclina B. La CDK1 es una proteína constitutiva del citoplasma celular con actividad proteína-cinasa, es decir, fosforila proteínas; sin embargo, en ausencia de la ciclina B, es inactiva, de manera que la ganancia y pérdida de la actividad CDK1 depende de la síntesis y degradación de la ciclina B. La acción del complejo CDK1-ciclina B sobre sus dianas proteicas (histonas, cubierta nuclear y microtúbulos) provoca condensación de la cromatina, desintegración de la cubierta nuclear y organización del huso mitótico.

En la fase G1, el aumento de la transcripción dependiente de *E2F* permite que las células pasen por el punto de restricción (R). Entre otros genes, *E2F* aumenta la expresión de la ciclina E y ciclina A, que activa CDK2 y aumenta aún más la fosforilación de la proteína del retinoblastoma (pRb) en una retroalimentación positiva (**Figura 3-1**).

Los acontecimientos que ocurren durante la interfase y el tránsito a través de sus diferentes fases son regulados por un sistema de control central que también consta de complejos CDK-ciclina, y, al igual que en la mitosis, dependen de la degradación de las ciclinas y la consecuente inactivación de las cinasas. En G1, el complejo CDK4/6-ciclina D promueve el tránsito G1-S; por su parte, en la fase S los complejos CDK2-ciclina E y CDK2-ciclina A comprometen a la célula a iniciar la replicación del DNA y regulan este proceso.

Puntos de control

Además de los complejos CDK-ciclina, existen "puntos de control" que vigilan que el DNA no esté dañado o que ciertos procesos críticos se realicen correctamente, como la replicación del DNA o la alineación de los cromosomas en la mitosis. Constan de proteínas intrínsecas (cinasa y factores de transcripción) cuya función es regulada por factores de crecimiento externos. Los factores de crecimiento, al unirse a sus receptores específicos, desencadenan vías de señalización interna que, a través de segundos mensajeros como el monofosfato de adenosina cíclico (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*), el calcio y el trifosfato de inositol, activan los complejos CDK-ciclina y otras proteínas que regulan cada fase del ciclo celular.

Existen cuatro puntos de control (**Figura 3-1**):

- **Primer punto de control.** Regula la transición G1-S a través de dos vías: la primera vía consiste en la fosforilación de la proteína del retinoblastoma (Rb), que cuando está en estado hipofosforilado hace complejo con el factor de transcripción E2F, inhibiéndolo, de forma que se impide que el ciclo celular

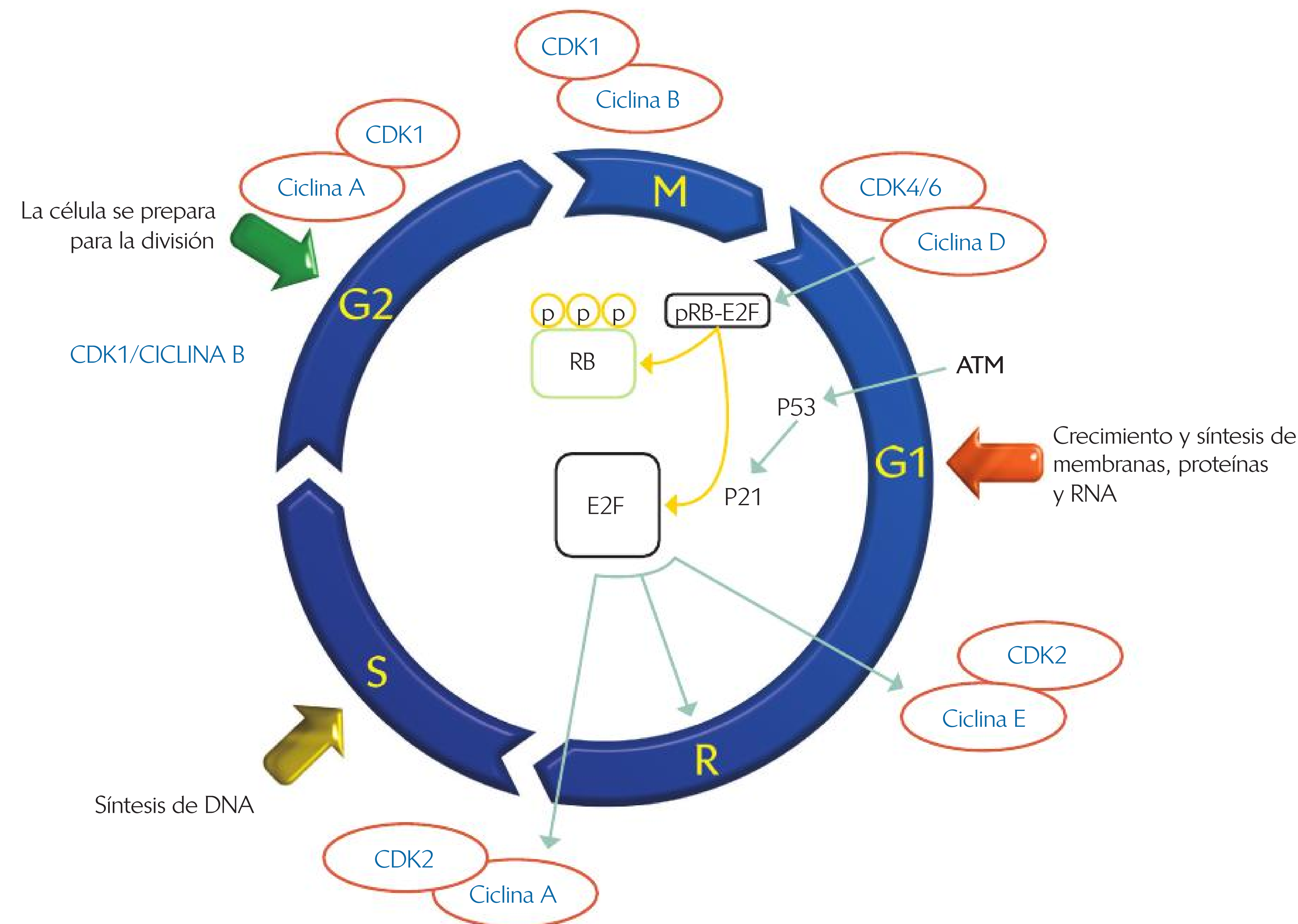


Figura 3-1. Ciclo celular. Regulación y puntos de control

avance de G1 a S. Cuando Rb es fosforilado por los complejos cinasa-ciclina (punto de restricción), el E2F se libera de Rb, se activa y promueve la transcripción de los genes necesarios para la replicación del material genético, incluyendo los de las histonas, y el ciclo celular avanza de G1 a S para que la célula se divida. Al avanzar el ciclo celular, Rb retorna a su estado hipofosforilado y vuelve a ejercer su acción inhibitoria sobre E2F; de hecho, ciertos tipos de cáncer se deben a mutaciones en el Rb, ya que al estar mutada la proteína Rb, E2F queda libre y Rb pierde su capacidad para controlar el ciclo celular y las células proliferan de forma descontrolada. La segunda vía verifica el posible daño al DNA previo al inicio de la replicación a través de la proteína ATM (de ***ataxia-telangiectasia muted***). En caso de daño, se activa el gen supresor de tumores ***p53***, llamado también "el vigilante del ciclo celular". Esto promueve la transcripción de ***p21***, que inhibe la función de CDK4-ciclina D y frena la transición G1-S. El ***p53*** también regula la transcripción de genes para la reparación del DNA.

- **Segundo punto de control.** Regula la transición S-G2 y verifica el proceso de replicación del DNA mediante ATM, que cuando detecta daño al DNA promueve la misma red molecular que en la transición previa, pero ahora inhibe la actividad de CDK2-ciclina E y provoca una pausa en la progresión de la replicación del DNA. Tanto en la transición G1-S como en la S-G2, cuando el daño es irreparable, ATM finalmente promueve genes que conducen a la apoptosis.
- **Tercer punto de control.** Regula la transición G2-M, comprueba la replicación correcta del DNA y corrige errores. El acontecimiento clave para que la célula entre en mitosis es la activación de CDK1 asociada principalmente con la ciclina B1. En células no cancerosas, ante la imposibilidad de reparar el daño al DNA, se inhibe la actividad de CDK1-ciclina B por la acción de la cinasa Wee1, se detiene el ciclo celular en G2 y la célula finalmente muere.
- **Cuarto punto de control.** Durante la metafase, en la mitosis se manifiesta un cuarto punto de control o "control del huso", que asegura el correcto anclaje de los cromosomas al huso mitótico a través del centriolo, a fin de prevenir errores en la separación de las cromátides hermanas. La falla en este punto de control tiene consecuencias graves en la segregación de los cromosomas a las células hijas.

MITOSIS

La *mitosis* es la división celular de las células somáticas por la que, de una célula diploide, se forman dos células también diploides y genéticamente idénticas. La mitosis está involucrada en el crecimiento y la reparación de los tejidos.

La mitosis es la forma habitual de división de las células somáticas. En el humano existen 46 cromosomas: 44 autosomas y 2 heterocromosomas o cromosomas sexuales, XX en el caso de la mujer y XY en el caso del hombre. Durante este proceso se segrega el DNA duplicado en la fase S del ciclo celular en dos células hijas con el mismo número y tipo de cromosomas que

la célula que les dio origen (46 cromosomas). De esta manera, el significado biológico de la mitosis es que permite la continuidad genética, tanto en cantidad como en calidad, lo que determina que todas las células del organismo tengan el mismo número y tipo de cromosomas y compartan las mismas características genéticas. La mitosis involucra la división nuclear o *cariocinesis* y la división citoplasmática o *citocinesis*. La cariocinesis consta de cuatro etapas: profase, metafase, anafase y telofase (**Figura 3-2**).

Profase

La profase inicia con la condensación de la cromatina para formar los cromosomas y la aparición de dos centrosomas por la duplicación de los centriolos. Cada centrosoma está formado por dos centriolos que se sitúan en el citoplasma que bordea al núcleo.

Los cromosomas están formados por DNA muy compactado y proteínas. Durante la mitosis se observa que los

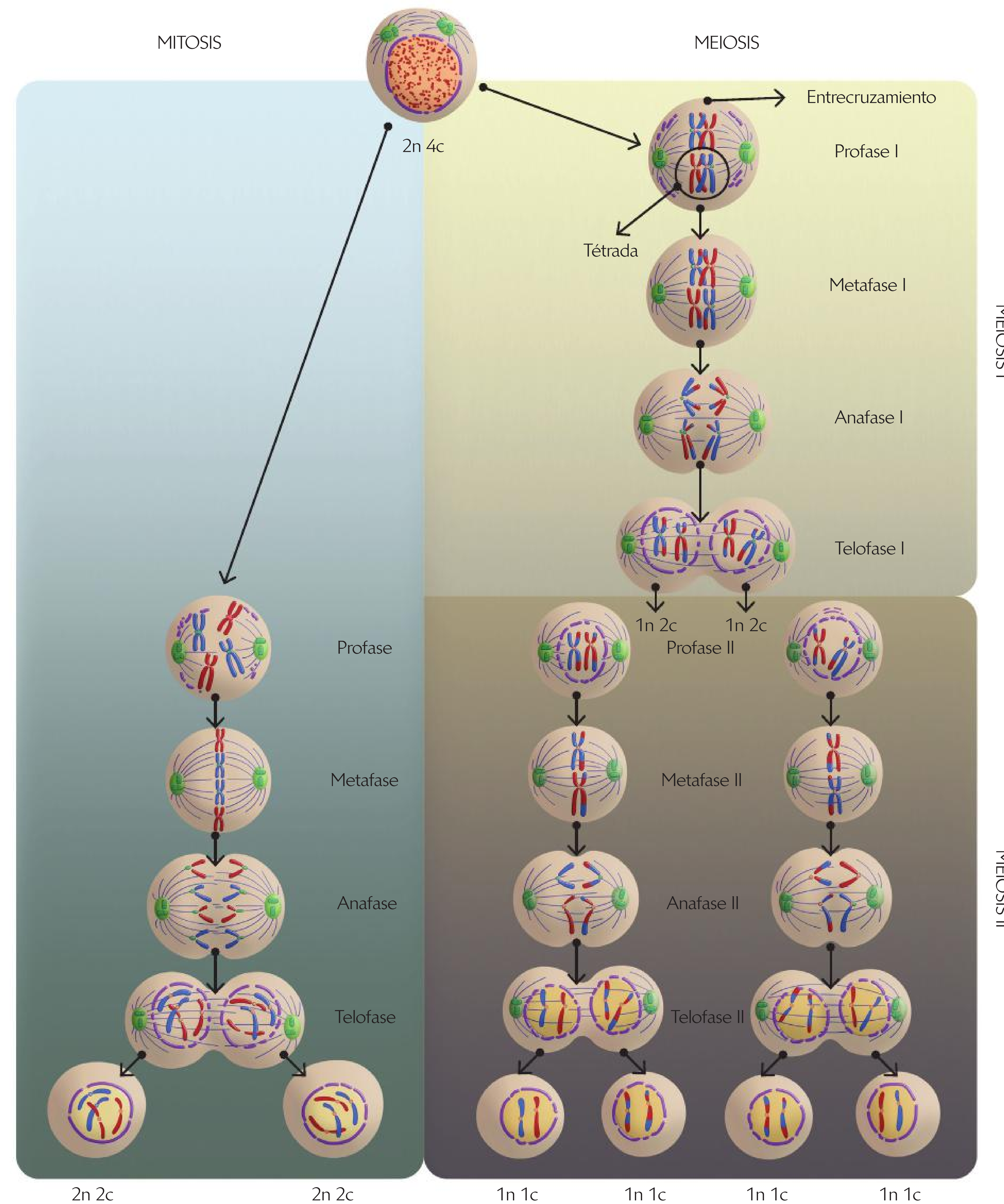


Figura 3-2. Mitosis y meiosis. Obsérvense las fases de cada uno de los tipos de división

cromosomas están formados por dos cromátides hermanas que son las dos copias idénticas del DNA como resultado de la duplicación en la fase S del ciclo celular. Los cromosomas tienen una muesca o constricción denominada ***centrómero***, y en la superficie externa del centrómero, en cada cromátide, se localiza el cinetocoro, que es donde se ensamblan los microtúbulos del huso mitótico (**Figura 3-2**). A medida que se va compactando la cromatina, la cubierta nuclear comienza a desintegrarse por la degradación estructural de las membranas y la pérdida de las láminas nucleares, que son filamentos intermedios asociados con la cubierta nuclear. Al mismo tiempo, los centrosomas, que son los centros organizadores de los microtúbulos, migran uno a cada polo y forman los ásteres que promueven el ensamble de microtúbulos y la organización del huso mitótico (**Figura 3-3**). **En su estado maduro, el huso** mitótico consta de dos centrosomas, uno en cada polo, de los que emergen grupos de microtúbulos que se organizan en tres tipos de fibras:

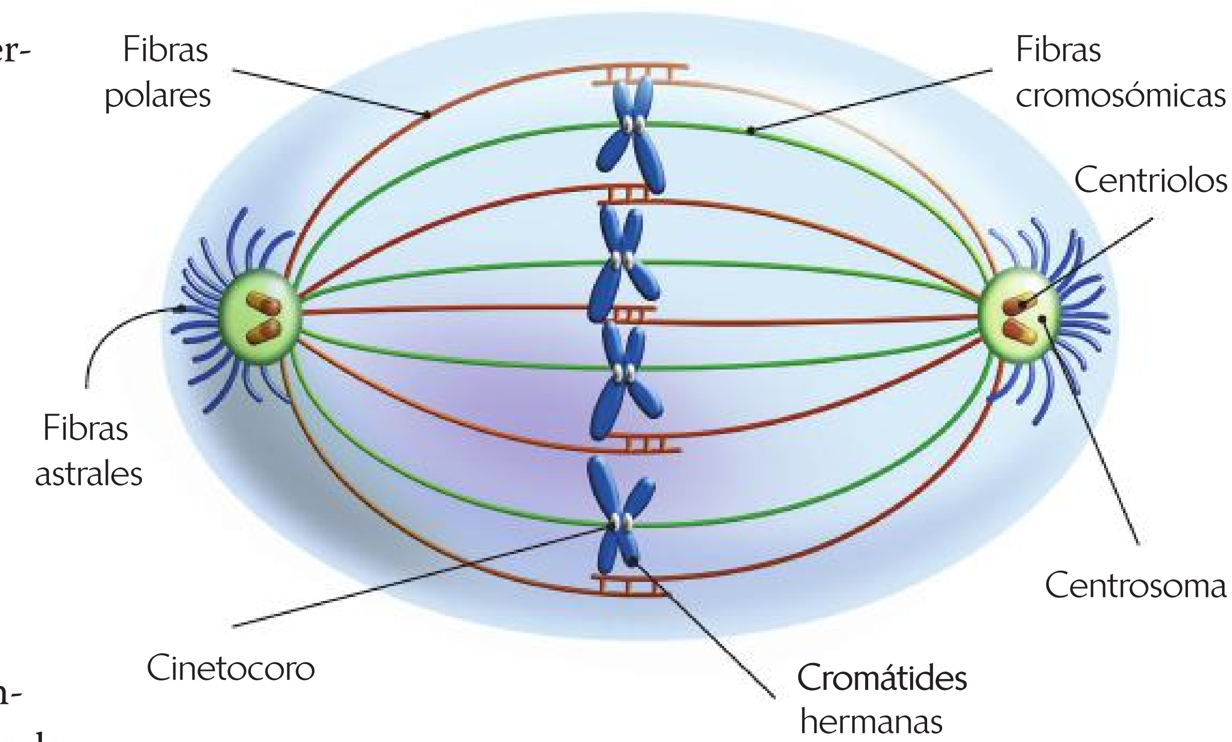


Figura 3-3. Huso mitótico

- **Las fibras astrales, que irradian desde el centrosoma y se** sitúan a su alrededor.
- **Las fibras polares, que se extienden del centrosoma y solo** llegan a la zona ecuatorial de la célula, donde se traslapan entre sí y mantienen la integridad mecánica del huso.
- **Las fibras cromosómicas o del huso, que se extienden desde** cada centrosoma y se anclan a los cinetocoros de los cromosomas. Cada fibra está formada por varios microtúbulos y son necesarios para situar los cromosomas en el plano ecuatorial en la metafase y el movimiento de los cromosomas hacia los polos en la anafase.

Todos estos cambios marcan el paso a una subetapa denominada ***prometafase***, durante la cual los cromosomas terminan de condensarse, comienzan a moverse de manera caótica, interactúan con los microtúbulos y, por último, se anclan a las fibras cromosómicas del huso y se dirigen hacia la zona ecuatorial de la célula.

Metafase

Durante la metafase, los cromosomas se ubican en la placa ecuatorial. En esta fase, los cromosomas tienen que estar bien alineados, es decir, deben estar situados en el ecuador de la célula y con una cromátide unida por su cinetocoro a una fibra cromosómica de un polo del huso y la otra cromátide hermana unida a una fibra cromosómica del polo opuesto del huso. Lo anterior tiene la finalidad de que, en la anafase, las cromátides se separen y desplacen a los polos opuestos.

Anafase

En la anafase, las dos cromátides hermanas comienzan a separarse. Cuando se separan, ya no se les denomina "cromátides" sino ***cromosomas***. El movimiento de los cromosomas ocurre por un acortamiento de las fibras cromosómicas por la despolimerización de los microtúbulos que las forman. Este acortamiento de las fibras cromosómicas se acompaña por la elongación de las fibras polares, por polimerización de los microtúbulos, que hace que los polos del huso se separen más.

Telofase

Finalmente, en la telofase los cromosomas se reúnen en los polos opuestos y comienzan a descondensarse de forma que ya no se pueden observar en el microscopio. Mientras esto sucede, se vuelve a conformar la cubierta nuclear. Durante la telofase sucede la citocinesis o división del citoplasma, dando como resultado dos células hijas idénticas a la célula antecesora. En la citocinesis se forma un anillo contráctil de actina y miosina, el cual se sitúa debajo de la membrana celular y da como resultado un surco de segmentación que se va estrechando hasta la división completa de la célula.

MEIOSIS

> La *meiosis* es la división celular por la que, de una célula diploide, se forman cuatro células haploides genéticamente diferentes. Es la división celular por la que se forman los gametos.

La ***meiosis*** **es el proceso mediante el cual se forman las células** de la línea germinal (ovogonias y espermatogonias), y consta de dos divisiones celulares continuas: meiosis I y meiosis II, cada una con cuatro fases (**Figura 3-2**). **El resultado final son cuatro** células con características genéticas distintas y con la mitad del número de cromosomas de la célula que les dio origen: en los humanos, de una célula con 46 cromosomas se forman cuatro células con 23 cromosomas cada una. Esto ocurre porque, en la profase de la meiosis I, los cromosomas maternos y paternos se reagrupan y la información genética parental se redistribuye en un nuevo genotipo; por otra parte, la meiosis II no está precedida por la replicación del DNA. De esta manera, el significado

biológico de la meiosis es que, además de asegurar la variabilidad genética, permite mantener el número de cromosomas de la especie después de la fusión de los gametos.

Meiosis I

Clásicamente llamada *división reduccional*, es de profase prolongada y distinta a la de la mitosis. Al inicio de la meiosis I, las células humanas tienen 46 cromosomas (2n) y cada cromosoma cuenta con dos cromátides como resultado de la duplicación del DNA en la fase S, es decir, 92 cadenas de DNA en total. La meiosis I se divide en cuatro fases:

Profase I

Consta de cinco etapas definidas por cambios morfológicos característicos, y durante este período ocurren procesos importantes para el intercambio de la información genética. Las etapas de la profase I son:

- **Leptoteno.** Los cromosomas homólogos, aún no apareados, constan de dos cromátides hermanas delgadas y alargadas. Los cromosomas homólogos son cada uno del par que existe en un organismo diploide. Cada par de cromosomas homólogos está compuesto por un cromosoma de origen materno, el óvulo, y otro de origen paterno, el espermatozoide. Las células somáticas del humano tienen 23 pares de cromosomas homólogos, 23 maternos y 23 paternos, es decir, 46 cromosomas en total.
- **Cigoteno.** Inicia el alineamiento de los cromosomas homólogos para conformar las tétradas o bivalentes, ya que se establece la sinapsis, es decir, la unión a lo largo de los cromosomas homólogos mediante proteínas denominadas *cohesinas*. Se llaman "bivalentes" porque el complejo está formado por dos homólogos y "tétradas" porque los complejos tienen un total de cuatro cromátides, dos por cada cromosoma homólogo.
- **Paquiteno.** Sucede la recombinación genética por el entrecruzamiento de segmentos entre las cromátides de los cromosomas homólogos.
- **Diploteno.** Comienza la separación de los bivalentes que permanecen unidos en los quiasmas, puntos donde se llevó a cabo el entrecruzamiento.
- **Diacinesis.** Continúa la condensación cromosómica; los bivalentes son compactos, la membrana nuclear comienza a desintegrarse y el huso meiótico se ensambla.

Metafase I

En esta fase, los cromosomas homólogos de cada bivalente se conectan con las fibras del huso, de forma que un cromosoma homólogo queda conectado a un polo del huso y el otro homólogo al otro polo. Las dos cromátides hermanas de cada cromosoma homólogo están conectadas al mismo polo del huso para que, en la anafase I, se desplacen juntas. Cada cromosoma homólogo, el paterno o el materno, va a quedar orientado hacia un polo, lo cual ocurre de forma aleatoria y esto contribuye a la variabilidad genética de los gametos.

Anafase I

En esta fase no se duplica el cinetocoro, de tal manera que los cromosomas homólogos, cada uno con sus dos cromátides, se separan y se dirigen hacia polos opuestos. Para que se puedan separar los cromosomas homólogos, es necesario que los quiasmas que mantenían unidos al bivalente desaparezcan. Uno de los cromosomas homólogos, paterno o materno, va a llegar a cada polo, lo cual ocurre de forma aleatoria.

Telofase I

Aquí los cromosomas se distienden, aunque no tanto como en la telofase de la mitosis, y la envoltura nuclear puede o no conformarse. Al final de esta fase se forman dos células haploides con 23 cromosomas cada una, es decir, cada célula recibe un cromosoma homólogo recombinado, materno o paterno, de cada par, y cada cromosoma cuenta con dos cromátides. Ello significa que, aunque cada célula tiene 23 cromosomas, hay 46 cadenas de DNA por célula.

Meiosis II

Casi inmediatamente, sin que medie la replicación del DNA, inicia la meiosis II, frecuentemente denominada "ecuacional". Al inicio de la meiosis II, hay dos células y cada una tiene 23 cromosomas con dos cromátides (46 cadenas de DNA). Cada célula se va a dividir de forma semejante a la de una mitosis. Las fases de la meiosis II son:

Profase II

Esta fase es más sencilla que la profase I, ya que no hay recombinación. Si se formó la cubierta nuclear, esta desaparece, se compactan los cromosomas y se inicia la formación del huso meiótico.

Metafase II

En la meiosis II, los cinetocoros de las cromátides hermanas de cada cromosoma quedan orientados a cada uno de los polos y anclados a las fibras cromosómicas del huso.

Anafase II

Las cromátides hermanas se separan y se desplazan hacia cada polo del huso meiótico.

Telofase II

En cada polo de la célula, los cromosomas se distienden y se conforma la cubierta nuclear. Al final, cada una de las dos células que iniciaron la meiosis II se divide y, como resultado, se forman cuatro células haploides, es decir, con 23 cromosomas simples, por lo que cada célula tiene 23 cadenas de DNA.

Al final de la meiosis, cada célula tendrá características genéticas distintas a la célula que la generó debido a la recombinación genética en la profase I, la segregación aleatoria de los cromosomas homólogos en la anafase I y la separación de las cromátides recombinadas en la anafase II.

En el varón, la meiosis para la formación de los espermatozoides inicia en la pubertad y es un fenómeno continuo. En la mujer, la meiosis para la formación de los ovocitos es diferente que en el hombre, ya que la meiosis I inicia durante la embriogénesis, se detiene después del nacimiento en diploteno y se completa en la pubertad, y la meiosis II comienza antes de la ovulación, se detiene en metafase y concluye solo cuando el ovocito es fertilizado.

! ERRORES EN LA MEIOSIS

Si hay errores en la meiosis, se pueden producir cambios en la estructura o en el número de los cromosomas de los gametos y, como consecuencia, en la descendencia, que pueden ser mortales o causar alteraciones morfológicas y funcionales.

Los errores en la recombinación entre secuencias homólogas no alélicas en meiosis I producen daños estructurales como deleciones, duplicaciones o inversiones, que a menudo causan síndromes clínicos. Por ejemplo, en el cromosoma 22, una deleción en la región 22q11.2 provoca el síndrome velocardiofacial, mientras que la duplicación de este mismo segmento es responsable del síndrome de ojos de gato (*cat eye*).

Las alteraciones numéricas resultan de errores en la segregación de los cromosomas homólogos en la meiosis I, o por la no disyunción de las cromátides hermanas en la meiosis II.

Las ***poliploidías*** son alteraciones numéricas en las que el número de cromosomas es el múltiplo exacto del número haploide, como las triploidías (3n = 69 cromosomas) o las tetraploidías (4n = 92 cromosomas). La triploidía se puede dar cuando un gameto alterado diploide (2n) se une, durante la fertilización, con uno normal haploide (n). Los embriones triploides se observan en el 1-3% de las fecundaciones y son causa frecuente de abortos en el primer trimestre del embarazo. Las poliploidías son mortales. Estas alteraciones, cuando afectan a todas las células del embrión, son incompatibles con la vida.

Las ***aneuploidías*** son alteraciones numéricas en las que existe un cromosoma de más o de menos al número haploide o diploide de cromosomas. Si falta un cromosoma y, por lo tanto, solo hay 45 cromosomas, se denomina *monosomía*; si hay un cromosoma de más, tendremos 47 cromosomas y se le conoce como *trisomía*; si hay dos cromosomas de más, habrá entonces 48 cromosomas y se le llama *tetrasomía*, y así sucesivamente. Lo anterior se produce cuando, en la fertilización, uno de los gametos no tiene el número haploide normal (n = 23 cromosomas). Las aneuploidías tienen una frecuencia del 3-4% de todos los embarazos y pueden provocar muerte fetal o alteraciones en el desarrollo prenatal y posnatal (**Cuadro 3-1**).

Cuadro 3-1. Alteraciones producidas por aneuploidías

Fórmula cromosómica	Síndrome	Alteraciones
45,X0	Monosomía X (síndrome de Turner o síndrome de Ullrich-Turner)	Fenotipo femenino, disgenesia gonadal (ausencia de tejido ovárico), genitales y mamas subdesarrollados, *pterigium colli* (pliegues característicos en el cuello), cuello corto, estatura baja y desarrollo anómalo del tórax; en algunos casos cardiopatía congénita
47,XY + 13 o 47,XX + 13	Trisomía 13 (síndrome de Patau)	Anomalías en el sistema nervioso con retraso mental, cardiopatía congénita, polidactilia, pie valgo, onfalocele, extrofia vesical e hipotonía muscular
47,XY + 18 o 47,XX + 18	Trisomía 18 (síndrome de Edwards)	Microcefalia, anomalías del sistema nervioso, labio hendido, orejas displásicas de implantación baja, micrognatia, *pterigium colli*, cardiopatía congénita, hernia diafragmática, onfalocele, riñón en herradura, alteraciones de genitales externos e internos, dedos de las manos sobrepuestos, pie en mecedora, etc.
47,XY + 21 o 47,XX + 21	Trisomía 21 (síndrome de Down)	Braquicefalia, discapacidad cognitiva, retraso en el crecimiento, hendiduras palpebrales oblicuas, pliegues epicánticos, raíz nasal deprimida, macroglosia, cuello corto y ancho con clinodactilia del quinto dedo de las manos, pliegue palmar único, atonía muscular generalizada, cardiopatía congénita, etc.
47,XXY	Síndrome de Klinefelter	Fenotipo masculino, talla alta, ginecomastia, testículos pequeños, esterilidad por azoospermia, vello escaso
47,XXX	Trisomía del X (síndrome del triple X)	Fenotipo femenino, talla alta, fértiles, retraso mental leve, problemas en el lenguaje, el aprendizaje y la conducta

RESUMEN

- Las células se dividen de forma periódica y a esto se le denomina *ciclo celular*, que tiene diferentes fases. La célula que acaba de dividirse entra en la fase G1, que es la fase de crecimiento; le sigue la fase S, en la que se duplica el DNA para que, al dividirse la célula, las células hijas tengan la misma información genética. La fase G2 es la que la prepara para la mitosis y, por último, la célula entra en mitosis, dividiéndose en dos células hijas iguales a ella. Las células que se dividen pueden entrar inmediatamente en el ciclo celular o pasar a una fase G0 en la que la célula no se divide temporalmente, o salirse del ciclo celular porque ya no se va a dividir.
- El ciclo celular está regulado por los complejos CDK-ciclina, que permiten o no el paso por las diferentes fases y así controlan las mitosis y, por ende, la proliferación celular. También el ciclo celular tiene puntos de control que verifican que los procesos en las diferentes fases del ciclo sean correctos.
- La *mitosis* es la división de las células somáticas para así formar más células con idéntica información genética para el crecimiento y la renovación de las poblaciones celulares. La división del núcleo se denomina *cariocinesis* y la del citoplasma *citocinesis*. La cariocinesis se subdivide en: 1) profase, que incluye duplicación de los centriolos para formar los dos centrosomas, condensación de los cromosomas, desaparición del nucléolo y la cubierta nuclear, y formación del huso mitótico; 2) metafase, que comprende la alineación de los cromosomas para formar la placa ecuatorial; 3) anafase, que consiste en la separación de las cromátides hermanas que forman el cromosoma; y 4) telofase, que abarca la descondensación de los cromosomas, situados en cada polo de la célula, y la formación de la cubierta nuclear. Al final de la telofase se produce la citocinesis.
- La *meiosis* es la división celular para formar los gametos, que son células genéticamente diferentes de la célula que les dio origen y entre ellas. La meiosis consta de dos divisiones consecutivas y sin duplicación del DNA entre estas: la meiosis I y la meiosis II. La meiosis I se divide en cuatro fases: 1) profase I, en la que los cromosomas homólogos se unen e intercambian segmentos; 2) metafase I, en la que los cromosomas homólogos unidos se organizan en la placa ecuatorial; 3) anafase I, en la que los cromosomas homólogos se separan aleatoriamente pero con sus dos cromátides unidas y se desplazan a los polos de la célula; y 4) telofase I, en la que se forman dos células haploides (n), es decir, con 23 cromosomas, y cada cromosoma con dos cromátides, por lo que en total hay 46 cadenas de DNA (2c). En la meiosis II, las dos células producto de la meiosis I se dividen de forma similar a la mitosis, así que en la anafase II se separan las cromátides y como resultado se van a formar cuatro células hijas haploides (n) con 23 cromosomas y 23 cadenas de DNA cada una.
- Los errores en la meiosis producen gametos alterados en la estructura o número de sus cromosomas. Los problemas derivados de la fertilización de estos gametos son deleciones, inversiones, etcétera, o individuos con cromosomas de más o de menos, dando como resultado la inviabilidad del desarrollo o síndromes con un conjunto de malformaciones que en su mayoría son graves.

AUTOEVALUACIÓN

Visita el sitio web complementario para resolver las siguientes preguntas:

( ) **1.** En el segundo punto de control del ciclo celular, que regula la transición de S a G2, se verifica que el:
a. ADN duplicado no esté dañado
b. ADN esté bien antes de ser duplicado
c. Proceso de replicación sea correcto
d. Anclaje de los cromosomas a los microtúbulos sea correcto

( ) **2.** Si se muta el gen *Rb*, se altera el ciclo celular porque:
a. E2F queda permanentemente libre y la célula entra sin control a S
b. El ADN no se puede duplicar y el ciclo se detiene en S
c. Se inhibe la síntesis de las ciclinas y las cinasas dependientes de las ciclinas
d. ATM no activa a p53 y el ciclo se detiene en G1

( ) **3.** En la profase de la mitosis, la célula tiene:
a. 46 cromosomas, por lo que hay 1 cadena de ADN en total
b. 46 cromosomas, por lo que hay 2 cadenas de ADN en total
c. 46 cromosomas, por lo que hay 46 cadenas de ADN en total
d. 46 cromosomas, por lo que hay 92 cadenas de ADN en total

( ) **4.** La polimerización de los microtúbulos es necesaria para:
a. La citocinesis
b. La formación del huso mitótico
c. La condensación de los cromosomas
d. La desintegración de la cubierta nuclear

( ) **5.** La recombinación de los cromosomas homólogos en la profase I de la meiosis es para:
a. Conseguir la alineación correcta en el huso meiótico
b. Crear la variabilidad genética de los gametos
c. Mantener el número diploide en los gametos
d. Producir la citocinesis I

( ) **6.** En la regulación del ciclo celular:
a. El complejo CDK-ciclina actúa a nivel intracelular
b. Esta es inhibida por complejos proteicos (proteasoma)
c. Esta es exclusiva de los hepatocitos
d. Esta es parte de las neuronas altamente especializadas

( ) **7.** Es un proceso que acontece en anafase:
a. Cariocinesis
b. Alineación de los cromosomas en la placa ecuatorial
c. Condensación de la cromatina
d. Separación de cromátides hermanas

( ) **8.** Al respecto de la meiosis:
a. Fase del ciclo celular que sufren todas las células somáticas
b. Tiene lugar solo en las fases avanzadas de división de las células germinales
c. Tiene lugar en los blastómeros que se dividen sin presentar crecimiento (interfase)
d. E2F favorece la síntesis de ADN

( ) **9.** En esta etapa se lleva a cabo el entrecruzamiento o *crossing over*:
a. Leptoteno
b. Cigoteno
c. Paquiteno
d. Diploteno

( ) **10.** Clásicamente se le llama *división reduccional*:

a. Interfase
b. Mitosis
c. Meiosis I
d. Meiosis II



VISITA EL SITIO WEB Y ENCONTRARÁS:

- Figuras
- Embriofetoteca
- Enlaces de interés
- Lecturas recomendadas

CAPÍTULO 4

GAMETOGÉNESIS. FORMACIÓN DEL ESPERMATOZOIDE Y DEL OVOCITO

Manuel Arteaga Martínez
Isabel García Peláez
Adrián García Cruz

OBJETIVOS

- Identificar el origen y desarrollo de los gametos masculino y femenino.
- Reconocer los cambios morfológicos que experimentan el espermatozoide y el ovocito hasta que se convierten en gametos maduros, aptos para la fertilización.
- Reconocer las características principales del semen y las alteraciones que pueden ocasionar infertilidad masculina.
- Identificar las fases del ciclo sexual femenino y la importancia que cada una de ellas tiene en el proceso de la reproducción.
- Manejar el concepto del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal y su importancia para la producción de los gametos.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de un nuevo organismo se inicia con la fertilización, proceso que consiste en la fusión del gameto masculino o espermatozoide con el gameto femenino u ovocito para formar un huevo o cigoto. El proceso mediante el cual se desarrollan los gametos masculino y femenino recibe el nombre de *gametogénesis*, y al concluir este proceso los gametos serán genotípica y fenotípicamente maduros, capaces de participar en el proceso de la fertilización. Tanto en el hombre como en la mujer, el proceso de gametogénesis comienza con la aparición de las células germinales primordiales.

ORIGEN Y MIGRACIÓN DE LAS CÉLULAS GERMINALES PRIMORDIALES

Estas células se originan en la segunda semana en el epiblasto y durante la tercera semana, mediante la gastrulación, llegan hasta la pared del saco vitelino (Figura 4-1A). **En el transcurso de la cuarta semana**, las células germinales primordiales comienzan a migrar desde el saco vitelino hacia las gónadas en desarrollo, situadas en la pared posterior del celoma intraembrionario (futuro abdomen), a donde llegan al finalizar la quinta semana (Figura 4-1B). **Durante la migración, las células germinales primordiales** realizan varias divisiones mitóticas y se estima que existen varios miles de ellas al llegar a la gónada primitiva.

Algunas células germinales primordiales pueden perderse durante la migración y llegar a sitios distintos de las gónadas; la mayoría de estas células extraviadas suelen morir, pero algunas

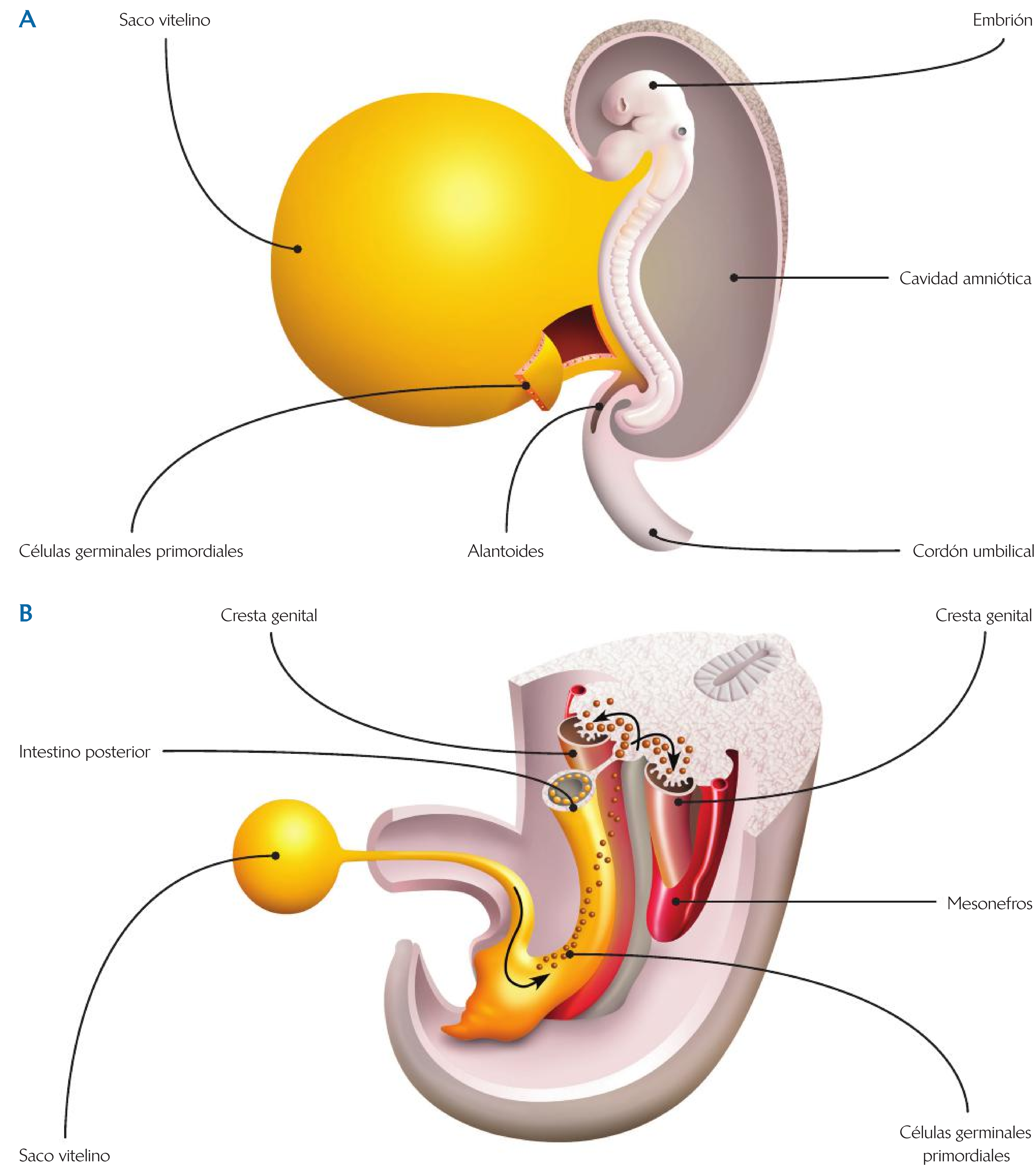


Figura 4-1. Origen y migración de las células germinales primordiales. A. Embrión del final de la tercera semana que muestra la localización de las células germinales primordiales en la pared del saco vitelino. B. Ruta de migración de estas células hasta las crestas genitales situadas en la pared dorsal de la cavidad abdominal en desarrollo

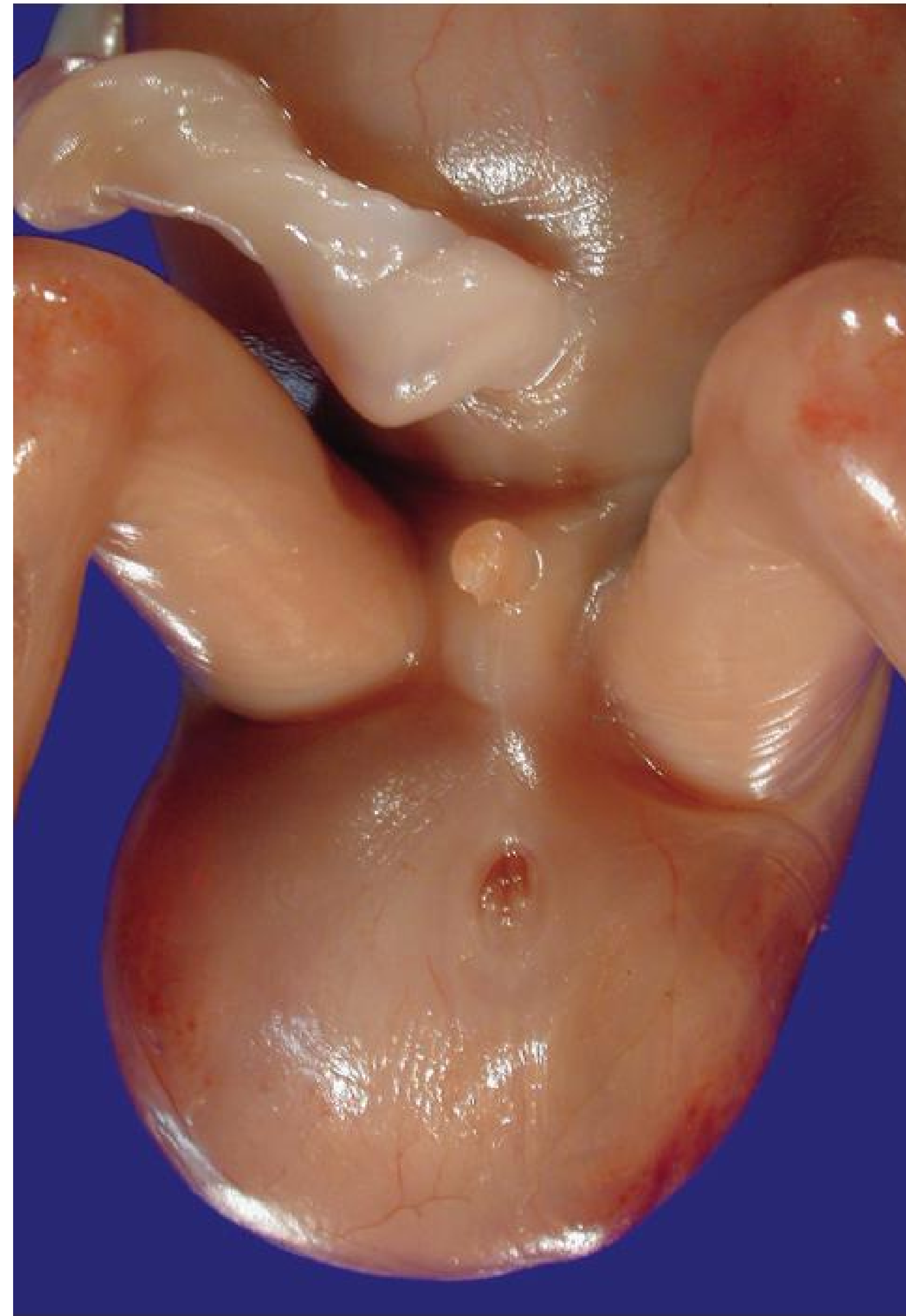


Figura 4-2. Teratoma sacrococcígeo en un feto masculino de 13 semanas

pueden sobrevivir y dar origen a tumores denominados *teratomas*, que se caracterizan por estar formados por distintos tejidos, como piel, pelo, hueso, músculo, dientes, etcétera (Figura 4-2). No todos los teratomas tienen este origen, ya que también pueden ser producidos por cualquier célula pluripotencial que sea capaz de desarrollar tejidos de cualquiera de las capas germinales que se forman durante la gastrulación.

Cuando las células germinales primordiales llegan a la gónada primitiva, continúan sus mitosis y pasan de ser miles a millones de estas células. Su desarrollo posterior dependerá del genotipo del embrión, y será diferente en el hombre (XY) y en la mujer (XX); por lo tanto, para su mejor comprensión será tratado por separado.

GAMETOGÉNESIS EN EL HOMBRE: ESPERMATOGÉNESIS

La *espermatogénesis* es un proceso que ocurre en los túbulos seminíferos de los testículos, mediante el cual las espermatogonias se transforman en espermatozoides maduros; se inicia en la pubertad y continúa durante toda la vida adulta del varón.

El aparato genital masculino está constituido por los testículos, un sistema de conductos genitales que van desde estos hasta la uretra y unas glándulas anexas o accesorias. En el interior de los testículos, específicamente en los túbulos seminíferos, es donde ocurrirá la formación y maduración morfológica de los espermatozoides (Figura 4-3). Los conductos genitales serán los encargados de la maduración fisiológica y del transporte de los espermatozoides que han de ser depositados en el aparato genital femenino para que pueda ocurrir la fertilización. Las glándulas anexas proporcionarán, a través de sus secreciones, sustancias esenciales para la maduración y transporte de los espermatozoides, y formarán junto con estos el líquido seminal o semen.

El proceso de espermatogénesis comienza cuando se inicia la pubertad (alrededor de los 13 años). A partir de este momento va a ocurrir de manera continua durante toda la vida adulta del varón, terminando hasta edades avanzadas.

Durante la etapa embrionaria, en los testículos se forman los lobulillos testiculares, y en su interior se pueden observar largas estructuras filiformes, carentes de luz interior, que reciben el nombre de *cordones seminíferos*. Estos cordones están compuestos por células incluidas en tejido conjuntivo (Figura 4-4A), que continúan así durante el resto de la vida prenatal y la infancia.

Túbulos seminíferos

Cuando llega la pubertad, los cordones seminíferos se transforman en túbulos seminíferos al formarse una luz interna a lo largo de ellos, quedando las células en la periferia de los túbulos, rodeadas de una lámina basal y células mioides (Figuras 4-4B, 4-4C y 4-5). Alrededor de los túbulos seminíferos

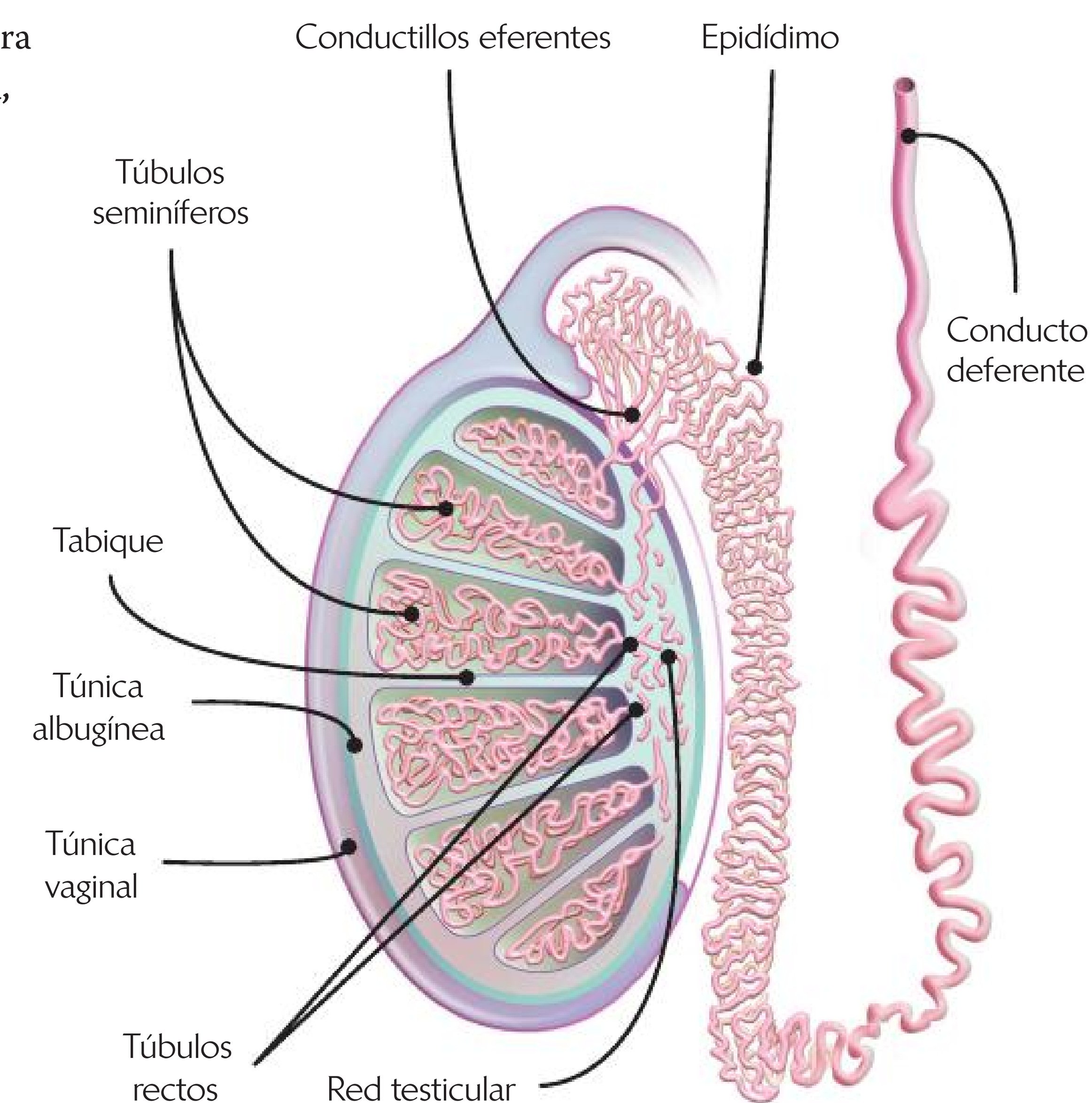


Figura 4-3. Corte sagital del testículo adulto, que muestra la ubicación de túbulos seminíferos, túbulos rectos, red testicular, conductillos eferentes, epidídimo y conducto deferente

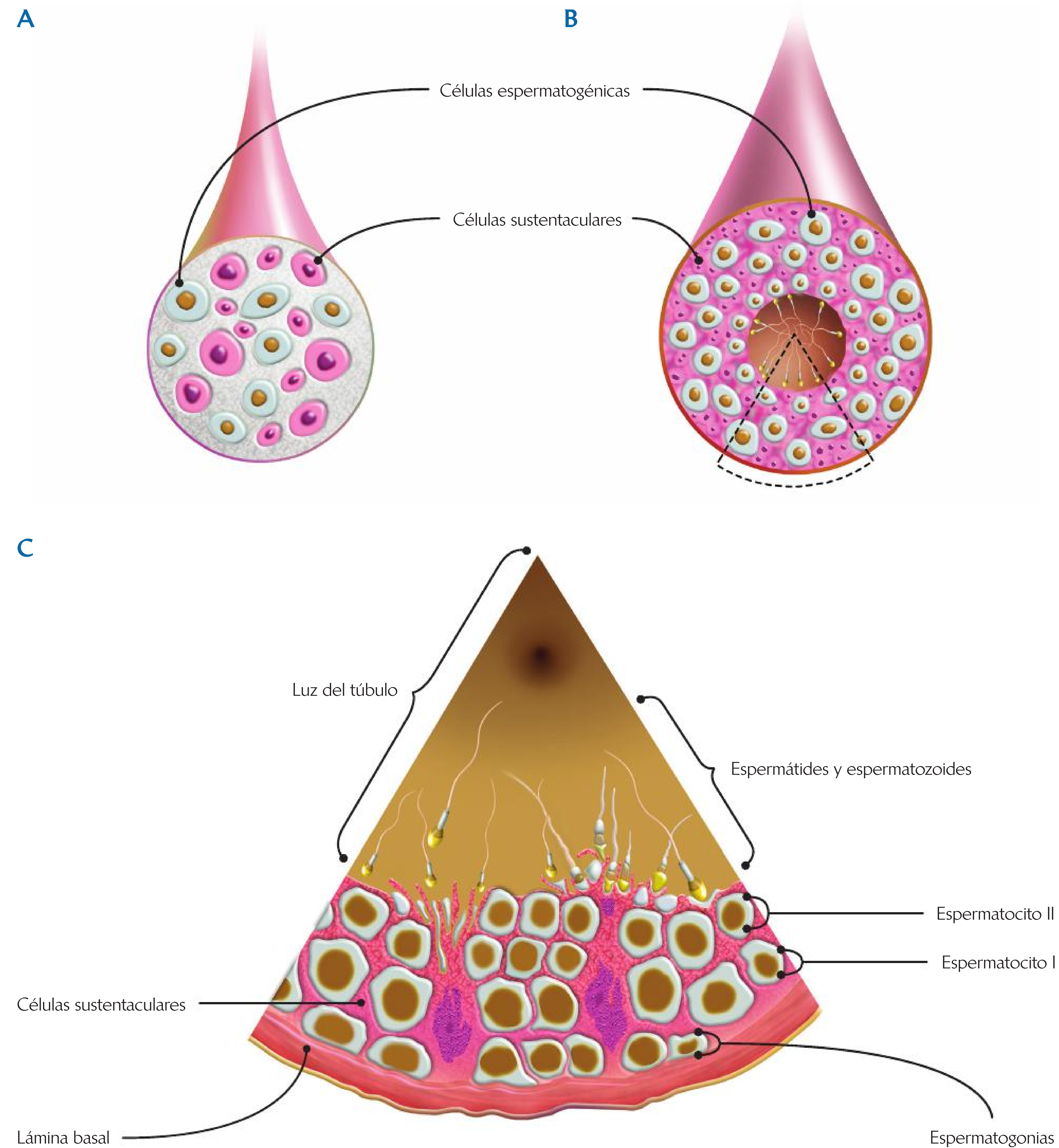


Figura 4-4. Gametogénesis en el varón. A. Corte transversal de un cordón seminífero durante la etapa prepuberal; obsérvense las células espermatogénicas y las sustentaculares (de Sertoli) inmersas en tejido conjuntivo. B. Corte transversal de un túbulo seminífero en etapa adulta que muestra la luz interna del túbulo y la presencia de los diferentes tipos celulares en la pared del tubo. C. Magnificación de la zona marcada con *línea punteada* en "B", que permite ver el epitelio seminífero formado por las células sustentaculares y los compartimentos que estas forman donde se alojan las células espermatogénicas en desarrollo; hacia la zona de la luz del túbulo pueden ya apreciarse los espermatozoides

se encuentra un tejido conjuntivo peritubular en el que se incluyen vasos sanguíneos y unas pequeñas células denominadas *células intersticiales* (*de Leydig*) (**Figuras 4-5**). **Las células del interior de los túbulos seminíferos quedan dispuestas en capas y compartimentos, y en conjunto reciben el nombre de *epitelio seminífero*; existen dos estirpes celulares diferentes en el epitelio seminífero:** las células sustentaculares (de Sertoli) y las células espermatogénicas (**Figuras 4-4C**).

Células sustentaculares

Las células sustentaculares son células grandes con múltiples prolongaciones citoplasmáticas que las mantienen unidas entre sí por uniones ocluyentes y que, al mismo tiempo, forman compartimentos en los que se alojan las células espermatogénicas (**Figura 4-4C**). **Dichas células sustentaculares desempeñan** una función muy importante, ya que actúan como "nodrizas"

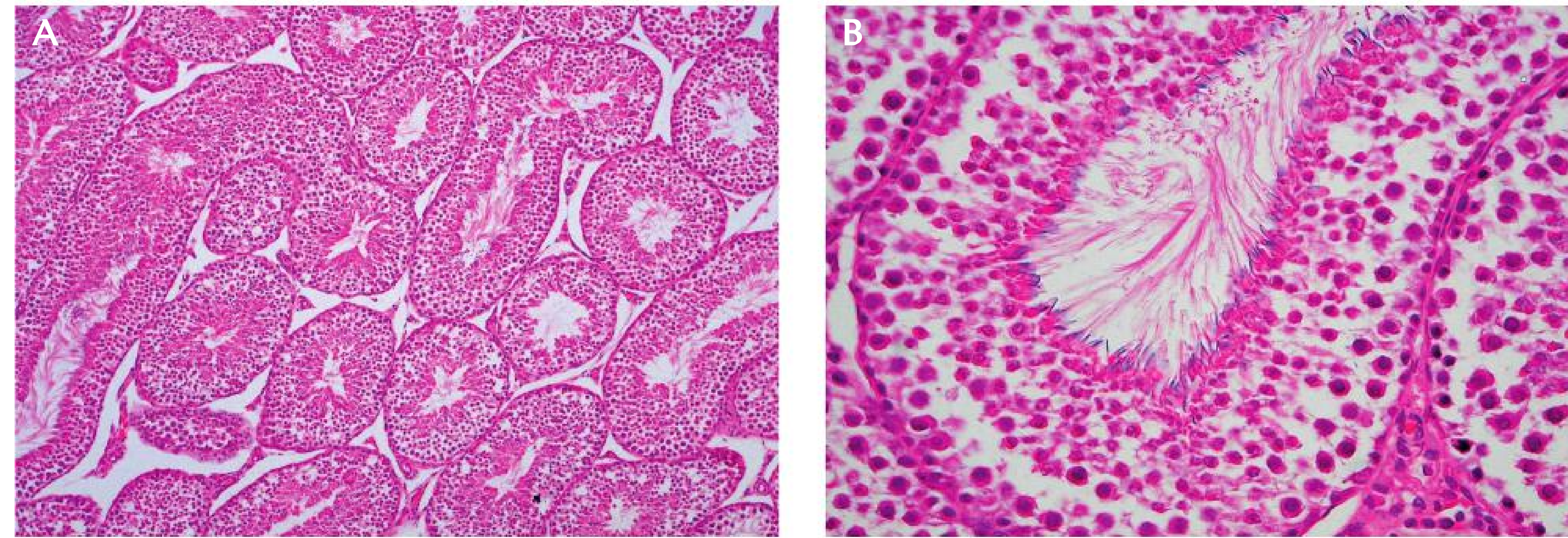


Figura 4-5. Sección histológica de un testículo adulto. A. Panorámica del corte que muestra varios túbulos cortados transversalmente, con el epitelio seminífero formando sus paredes y el tejido conjuntivo peritubular que los separa a unos de otros. B. Magnificación de la preparación que permite ver con mayor detalle el epitelio seminífero y los espermatozoides en la parte central de los túbulos, donde la cola o flagelo de los espermatozoides es muy evidente

de las células espermatogénicas que les permitirán a estas últimas alcanzar la madurez necesaria para ir transformándose paulatinamente en espermatozoides. Las funciones más importantes de las células sustentaculares son:

- Dar soporte a las células espermatogénicas y formar microambientes en los que se alojen.
- Captar testosterona y hormona foliculoestimulante a través de los receptores que poseen.
- Formar la barrera hematotesticular, que protege a las células espermatogénicas del sistema inmunitario del individuo e impide el paso de sustancias tóxicas y células cancerosas.
- Secretar proteínas inmunomoduladoras que regulan la tolerancia inmune para la protección inmunitaria de las células germinales.
- Filtrar el paso de esteroides, metabolitos y sustancias nutritivas.
- Fagocitar células espermatogénicas en degeneración y del citoplasma del que se desprenden durante su desarrollo.
- Secretar proteínas que concentren testosterona en el epitelio seminífero.
- Producir sustancias inhibidoras y estimuladoras de la mitosis y meiosis.
- Secretar sustancias que estimulen a las células intersticiales para la producción de testosterona.
- Producir hormonas que inhiban la liberación de gonadotropinas por la adenohipófisis.
- Controlar el movimiento de las células espermatogénicas.
- Nutrir a las espermátides.
- Secretar factor inhibidor mülleriano durante la etapa embrionaria, que impide el desarrollo de los conductos paramesonéfricos (müllerianos).
- Producir factores de crecimiento y factores tróficos de diferenciación.

Células espermatogénicas

Las células espermatogénicas están situadas en el interior de los túbulos seminíferos entre los compartimentos o microambientes que dejan las prolongaciones citoplasmáticas de las células sustentaculares (Figura 4-4C). Al llegar la pubertad, las células espermatogénicas comienzan a dividirse por mitosis a intervalos regulares para dar origen a nuevas células espermatogénicas, con mayor madurez que las que les dieron lugar y cada vez en mayor número. Las células espermatogénicas menos maduras quedan situadas en la parte periférica, y las más maduras en la parte central, cerca de la luz de los túbulos.

Las células espermatogénicas más primitivas reciben el nombre de *espermatogonias primitivas* o *células madre espermatogénicas*, las cuales tienen una dotación cromosómica diploide (2n) y están situadas en la porción más periférica de los túbulos seminíferos, pegadas a su membrana basal, y corresponden a aquellas células que alcanzaron ese grado de diferenciación desde la etapa prenatal y que han permanecido latentes hasta la pubertad. Las espermatogonias primitivas mantienen su autorrenovación y se mantienen en estadio indiferenciado por factores de crecimiento: factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF, *glial cell-derived neurotrophic factor*) y factores de crecimiento fibroblástico (FGF, *fibroblast growth factor*), secretados por el endotelio de los vasos situados en la matriz que rodea a los túbulos seminíferos (Figuras 4-4C y 4-6). A partir de la pubertad, algunas espermatogonias primitivas permanecen en reposo, las espermatogonias A_1 u oscuras (2n), mientras que otras comienzan a proliferar por mitosis transformándose en espermatogonias A_2 o claras (2n), aumentando su número de forma exponencial (Figura 4-6). Estas espermatogonias A_2 entran nuevamente en mitosis dando origen a tres o cuatro nuevas generaciones de espermatogonias, las espermatogonias A_3, A_4, intermedias y, finalmente, las espermatogonias B (2n). El inicio de la vía de diferenciación espermatogénica comienza con la expresión de neurogenina 3, factor de transcripción que se asocia con una mayor sensibilidad al ácido retinoico que induce múltiples factores reguladores intrínsecos de diferenciación. La diferenciación progresa por un aumento en la actividad de la vía de señalización mTORC1.

Las espermatogonias B aumentan de tamaño y entran nuevamente en mitosis, transformándose en espermatocitos primarios, diploides (2n) y con fórmula cromosómica 46,XY

(**Figura 4-6**). **Estos espermatocitos primarios son las células** espermatogénicas más voluminosas, y son desplazados por las células sustentaculares un poco más al interior de los túbulos seminíferos (**Figuras 4-4C y 4-6**). **Son la última generación** de espermatogonias que se originarán por mitosis. Mientras ocurren estas divisiones, los diferentes tipos de células espermatogénicas de una misma generación están unidos entre sí por puentes de citoplasma, manteniendo el contacto durante su diferenciación, lo que les permite coordinar su desarrollo.

Los espermatocitos primarios entran nuevamente en división, pero ahora por meiosis, comenzando la meiosis I **por** el estímulo inductor del ácido retinoico. Al terminar la meiosis I, los espermatocitos primarios se transforman en espermatocitos secundarios, más pequeños que los primarios (aproximadamente de la mitad de tamaño), haploides (1n) y con cromosomas bivalentes; de esta primera división meiótica, uno de los espermatocitos secundarios presentará fórmula cromosómica 23,X y el otro 23,Y (**Figura 4-6**). **En esta etapa aún** persisten los puentes de citoplasma entre los espermatocitos de la misma generación. La meiosis I de los espermatocitos primarios dura aproximadamente 24 días.

Los dos espermatocitos secundarios haploides (1n) y bivalentes entran ahora a la meiosis II, dando origen cada uno de ellos a dos espermátides, más pequeñas (la mitad del tamaño de los espermatocitos secundarios), haploides (1n) y con cromosomas monovalentes; la fórmula cromosómica de las espermátides resultantes de esta segunda división meiótica será 23,X para dos de ellas y 23,Y para las otras dos (**Figura 4-6**). La meiosis II de los espermatocitos secundarios es muy rápida y dura aproximadamente 8 h. En la meiosis, las células espermatogénicas experimentan recombinaciones genéticas, por lo que expresan nuevos antígenos capaces de provocar la respuesta inmunitaria. La barrera hematotesticular y los inmunomoduladores secretados por las células sustentaculares protegen a las células espermatogénicas de una reacción autoinmunitaria con la consecuente esterilidad.

Cada una de las espermátides entra ahora en un proceso de diferenciación denominado ***espermiogénesis*, durante el cual** sufre una serie de cambios que la transforman en un espermatozoide **haploide (1n) y monovalente** (**Figuras 4-6 y 4-7**), **rom**piéndose los puentes de citoplasma que hasta este momento habían mantenido unidas a las diferentes células espermatogénicas de una misma generación. Las espermátides y los espermatozoides son las células espermatogénicas que quedan situadas más al interior de los túbulos seminíferos (cerca de la luz). Durante la espermiogénesis, las espermátides experimentan los siguientes cambios: 1) liberan el exceso de citoplasma (que será fagocitado por las células sustentaculares); 2) la cromatina se compacta (reduciendo el tamaño del núcleo); 3) el retículo de Golgi forma el acrosoma (que recubre la mayor parte del núcleo); 4) el centriolo distal da origen al flagelo del espermatozoide (que conferirá motilidad propia a estas células); 5) las mitocondrias se concentran alrededor del cuello del espermatozoide formando la vaina mitocondrial (que dará la energía necesaria al espermatozoide para su motilidad); y 6) el citoplasma conforma una vaina alrededor del cuello y el

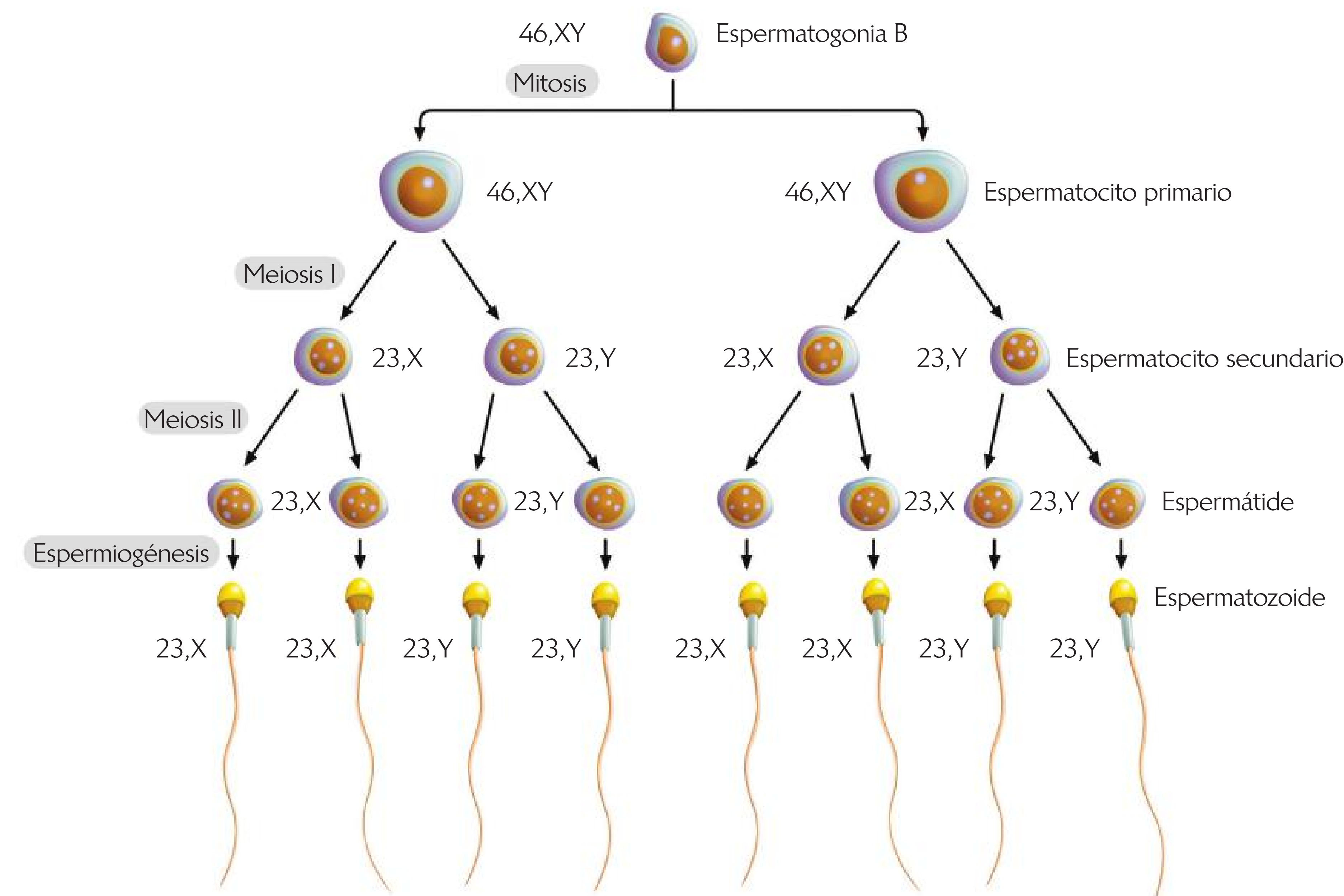


Figura 4-6. Proceso de espermatogénesis desde espermatogonias de tipo B hasta los espermatozoides. Se señala el tipo de división celular que ocurre para la formación de los espermatocitos primarios, espermatocitos secundarios y espermátides, así como la transformación de estas últimas en espermatozoides mediante el mecanismo de espermiogénesis. En cada uno de los diferentes tipos de células espermatogénicas se indica la dotación cromosómica que presentan

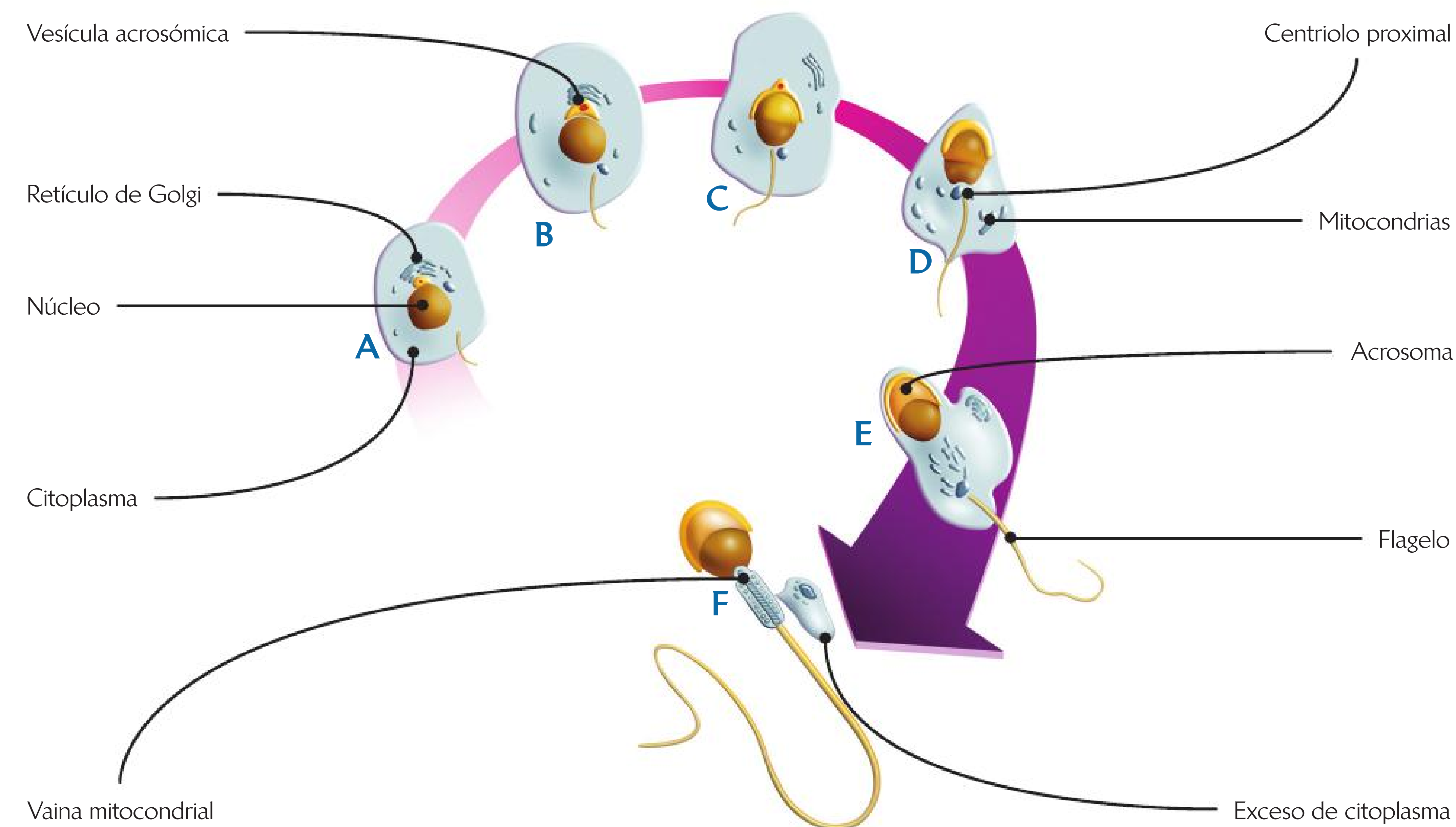


Figura 4-7. Proceso de espermiogénesis. **A.** Espermatogonia que comienza el proceso mostrando su núcleo, retículo de Golgi y algunas mitocondrias. **B.** A partir del retículo de Golgi se forma la vesícula acrosómica en la vecindad del núcleo y empieza a constituirse el flagelo a partir de los centriolos. **C.** Se ha conformado ya el acrosoma; las mitocondrias comienzan a migrar hacia donde se está formando el flagelo. **D.** El núcleo y su acrosoma se han ubicado en el polo opuesto a donde está el flagelo y casi todo el citoplasma y sus organelos están quedando desplazados hacia el polo del flagelo. **E.** Se ha iniciado la eliminación del exceso de citoplasma y las mitocondrias están rodeando la porción inicial del flagelo. **F.** Esta célula se ha transformado ya en un espermatozoide, se ha formado la vaina mitocondrial y se ha eliminado casi todo el citoplasma

flagelo del espermatozoide (**Figura 4-7**). **La cromatina se compacta por la sustitución del 90% de las histonas por protaminas;** así, el genoma queda empaquetado seis veces más que en las células somáticas. Esto es indispensable para proteger el material genético de los espermatozoides de la oxidación, fragmentación del DNA, infecciones, radiaciones y moléculas nocivas de los conductos genitales femeninos.

Espermatozoide maduro

El espermatozoide morfológicamente maduro mide entre 50 y 60 µm de longitud, alcanza su madurez morfológica en los túbulos seminíferos en aproximadamente 60-70 días y está constituido por la cabeza, el cuello y la cola o flagelo (**Figura 4-8**). **La cabeza (de 2-3 µm de ancho y 4-5 µm de** largo) contiene el núcleo y está recubierta por el acrosoma (capa glucoproteica en forma de gorro o caperuza que reviste la mayor parte de la cabeza). Alrededor del cuello del espermatozoide se encuentra la mayor parte de las mitocondrias formando la vaina mitocondrial. La cola o flagelo (de aproximadamente 50 µm de longitud) está constituida por una serie de filamentos recubiertos por una delgada capa de citoplasma.

Una vez que los espermatozoides alcanzan su madurez morfológica, son liberados a la luz de los túbulos seminíferos. Sin embargo, aunque morfológicamente maduros, los espermatozoides aún son inmóviles e incapaces de realizar la fertilización. Desde los túbulos seminíferos donde se forman, los espermatozoides son impulsados hacia el epidídimo a través de los conductillos eferentes y la red testicular gracias a las contracciones musculares de estos conductos. Ya en el epidídimo, y por un espacio de aproximadamente 12 días, los espermatozoides atraviesan una maduración bioquímica mediante la cual adquieren su motilidad propia y una cubierta glucoproteica que será muy importante más adelante durante el proceso de capacitación que deberán tener para realizar la fertilización.

! ESPERMATOZOIDES ANÓMALOS

La presencia de espermatozoides anómalos morfológica o funcionalmente es frecuente y en un hombre sin problemas de fertilidad se pueden encontrar hasta en un 10% del total de espermatozoides eyaculados.

Anomalías cromosómicas

Las anomalías cromosómicas se deben a problemas en la disyunción de los cromosomas o las cromátides durante las divisiones mitóticas o la meiosis que tienen las células espermatogénicas (**Capítulo 2**). La mayoría de las anomalías cromosómicas de los espermatozoides los hacen incapaces de realizar la fertilización o dan lugar a serias alteraciones en el embrión

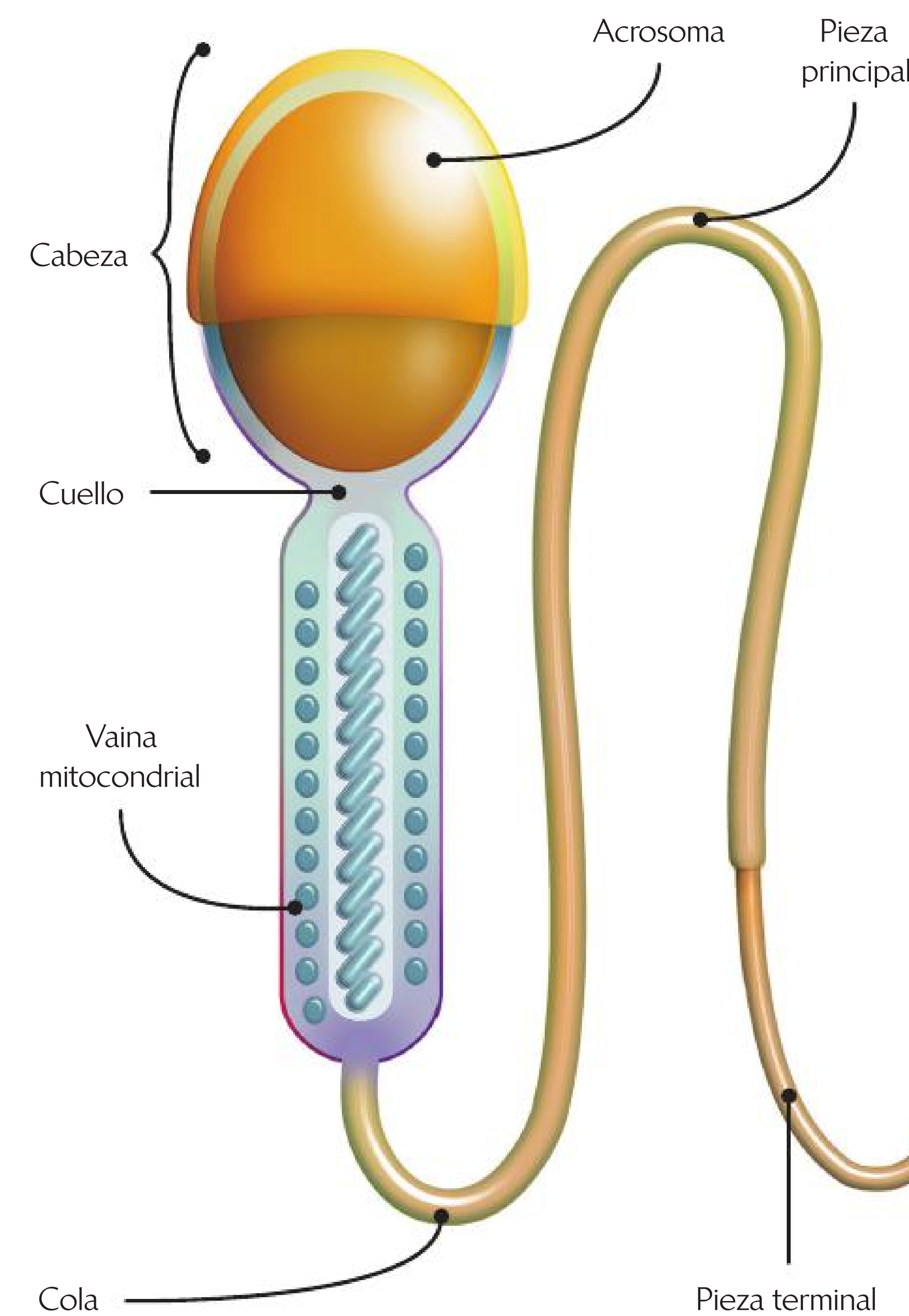


Figura 4-8. Espermatozoide humano. La cabeza, formada fundamentalmente por el núcleo, está cubierta casi en su totalidad por el acrosoma. Las mitocondrias concentradas alrededor de la porción proximal del flagelo forman la vaina mitocondrial

o sus anexos, que le impiden su desarrollo y mueren poco después de la fertilización.

Anomalías morfológicas

Son muy variadas y entre las más frecuentes están los espermatozoides bicéfalos (con dos cabezas y un único flagelo), bicaudados (con doble flagelo), con cabeza muy grande o muy pequeña (macrocéfalos o microcéfalos), con flagelo muy corto, con flagelo muy largo y enredado, con vaina mitocondrial desorganizada (con exceso de citoplasma), con acrosoma anómalo, etcétera. Generalmente, estos espermatozoides con anormalidades morfológicas tienen una movilidad muy pobre o ausente y son incapaces de realizar la fertilización de un ovocito.

Espermatozoides con movilidad anómala

Es también frecuente la presencia de espermatozoides con movilidad anómala (nula, escasa o aberrante). Por lo menos el 30-40% de los espermatozoides deben presentar una movilidad adecuada en el semen después de 2 h de eyaculados.

Formación del semen

Durante el coito ocurre la eyaculación, proceso que consiste en la salida brusca de los espermatozoides del epidídimo a través del conducto deferente, debida a las contracciones musculares de este, y que al mezclarse con las secreciones de las glándulas anexas forman el semen, lo que aumenta la maduración bioquímica de los espermatozoides y les proporciona una fuente adicional de energía. Así, el semen se puede considerar como una mezcla de los espermatozoides con la secreción de las vesículas seminales, la próstata y las glándulas bulbouretrales.

Las vesículas seminales aportan más de la mitad de las secreciones que forman el semen. Sus principales componentes son la fructosa, las prostaglandinas y la vesiculasa. La fructosa es un azúcar de cinco carbonos que se encuentra en una concentración de 1.5-6.0 mg/mL de semen, y su principal función consiste en proporcionar energía a los espermatozoides. Las prostaglandinas son lípidos que actúan durante el coito sobre el moco cervical y aceleran el peristaltismo uterino y el de las tubas uterinas; su concentración va de 150 a 300 mg/mL de semen. La vesiculasa es una enzima que coagula el semen cuando es depositado en los conductos genitales femeninos, evitando que se expulse cuando estos se contraen.

La próstata aporta aproximadamente el 30% de las secreciones del semen y tiene ácido cítrico, vesiculasa, fibrinolisinas, fibrinogenasa, amortiguadores de pH, iones de zinc, calcio, magnesio y fosfatasa ácida. El ácido cítrico elimina pequeñas cantidades de sangre que pudieran existir en la vagina. Las fibrinolisinas y la fibrogenasa son enzimas que contrarrestan el efecto de la vesiculasa y permiten que los espermatozoides avancen ayudados por las contracciones uterinas y de las tubas. Los amortiguadores de pH son un conjunto de sustancias que protegen a los espermatozoides del pH ácido vaginal. Los iones de zinc (Zn^{2+}), calcio (Ca^{2+}) y magnesio (Mg^{2+}), junto con la fosfatasa ácida, contribuyen a que los espermatozoides sean aptos para la fertilización. La fosfatasa ácida es un indicador del funcionamiento de la próstata.

Las glándulas bulbouretrales aportan sus secreciones durante la estimulación sexual, y entre sus componentes se incluyen galactosa, galactosamina, ácido galactosúrico, ácido siálico y metilpentosa. Aparentemente, la función de estas sustancias es actuar como lubricante en el transporte de los espermatozoides.

En una eyaculación se expulsan 2-3 mL de semen, y en cada mililitro de semen hay aproximadamente 60-100 millones de espermatozoides. Los espermatozoides que forman parte del semen son capaces de avanzar por su motilidad propia 2-4 mm/min en línea recta.

Control hormonal de la espermatogénesis

El proceso mediante el cual se forman los espermatozoides requiere de control hormonal (**Figura 4-9**). Todo comienza en el hipotálamo, donde se secretan los factores liberadores

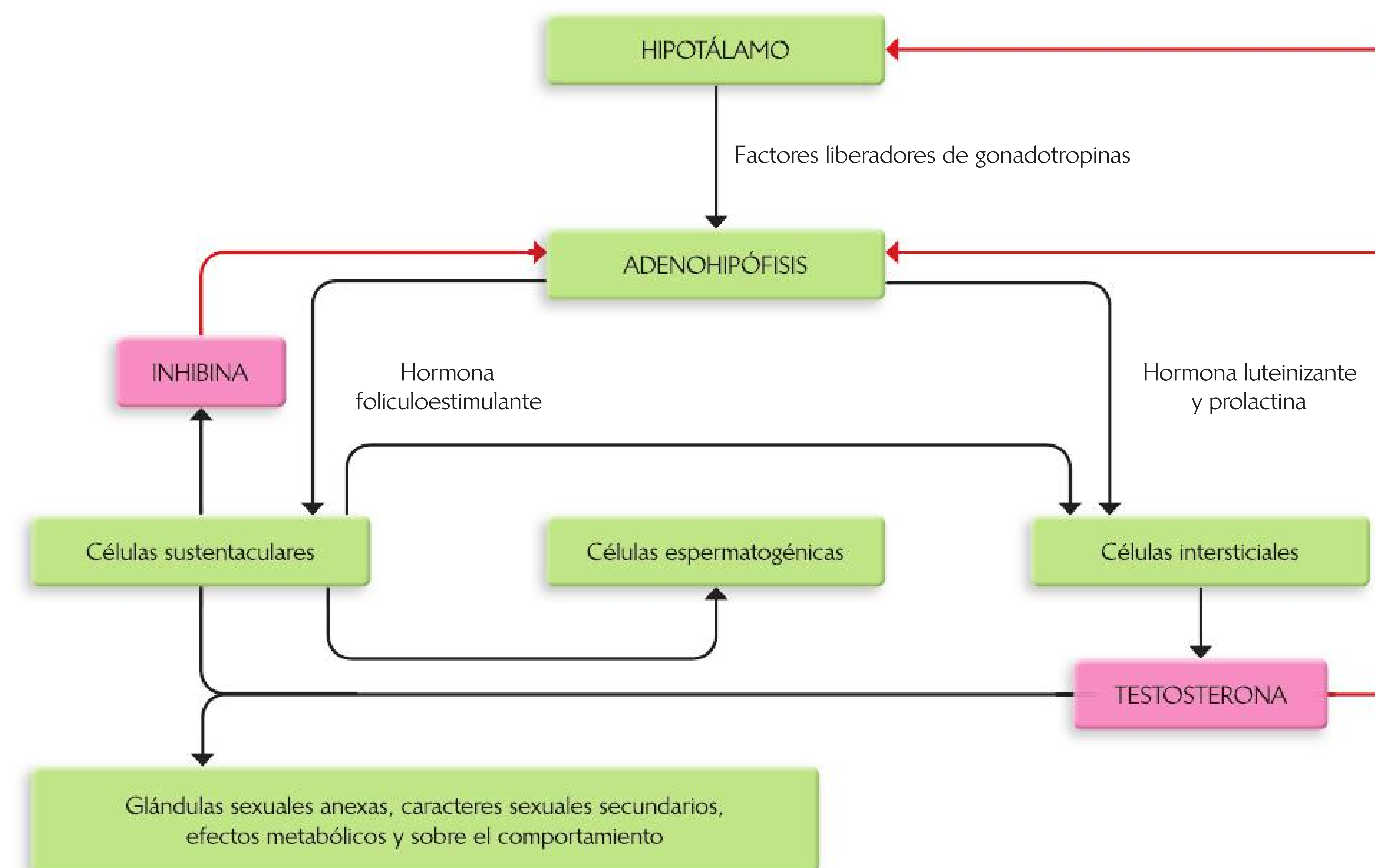


Figura 4-9. Eje hipotalámico-hipofisario-testicular para la regulación hormonal de la espermatogénesis. Las *flechas negras* significan estimulación del órgano diana, mientras que las *flechas rojas* indican inhibición de los órganos diana

de gonadotropinas, que son captados por la adenohipófisis. Como respuesta a este estímulo, la adenohipófisis produce tres hormonas: la hormona foliculoestimulante (FSH, *follicle-stimulating hormone*), la hormona luteinizante (LH, *luteinizing hormone*) y la prolactina. Estas hormonas tendrán como órgano diana a los testículos. La FSH actúa sobre las células sustentaculares del epitelio seminífero, mientras que la LH y la prolactina lo hacen sobre las células intersticiales inmersas en el tejido conjuntivo peritubular.

Las células sustentaculares, como respuesta al estímulo de la FSH, producen hormonas que actúan sobre las células espermatogénicas (para regular su división, crecimiento y maduración), las células intersticiales y la adenohipófisis. Esta última acción sobre la adenohipófisis tiene lugar a través de la inhibina, hormona que tendrá un control negativo sobre esta glándula frenando la producción de FSH, LH y prolactina.

Las células intersticiales peritubulares responden a los estímulos hormonales enviados por la adenohipófisis y las células sustentaculares comenzando a producir abundantes cantidades de testosterona a partir de la pubertad. La testosterona ejercerá un estímulo positivo sobre las células sustentaculares contribuyendo a su funcionamiento, así como sobre las glándulas sexuales anexas y la aparición de los caracteres sexuales secundarios del hombre. Por otro lado, la testosterona también tendrá acción a nivel del hipotálamo y la adenohipófisis, pero realizando un control negativo sobre ellas y frenando la producción de factores liberadores de gonadotropinas, FSH, LH y prolactina, potenciando así la acción de la inhibina sobre estas últimas.

! ALTERACIONES DE LA FERTILIDAD MASCULINA

Estos trastornos se encuentran en aproximadamente el 30% de los casos de infertilidad de la pareja. Se pueden deber a alteraciones morfológicas o funcionales del aparato reproductor masculino o a la producción excesiva de espermatozoides anómalos, causados por alteraciones genéticas o cromosómicas, problemas endocrinos, espermatogénesis anormal, obstrucción de los conductos genitales, enfermedades infecciosas del aparato reproductor, ciertos medicamentos, tabaquismo, estrés y consumo de drogas. El diagnóstico se puede realizar mediante el examen clínico y varias pruebas de laboratorio específicas, tales como el espermograma (recuento de los espermatozoides en el semen), espermocitograma (características cualitativas de los espermatozoides), espermocultivo, cariotipo, anticuerpos antiespermatozoide, etcétera. Entre las entidades más frecuentes que producen infertilidad masculina se encuentran las siguientes:

Síndrome de Klinefelter

Es causado por una aneuploidía producida por una no disyunción meiótica (de origen materno o paterno); la fórmula cromosómica más frecuente es 47,XXY. El fenotipo es masculino, pero el tamaño de los testículos está disminuido, con los túbulos seminíferos fibrosos, hialinizados y con pocas o ninguna espermatogonia.

Oligozoospermia

Se considera *oligozoospermia* cuando el recuento de espermatozoides es menor de 20 millones por mililitro de semen. Las causas pueden ser múltiples, tales como anorquia unilateral (falta de un testículo), atresia unilateral de conductos genitales (conductos eferentes, epidídimo, deferentes o eyaculadores), radiaciones, infecciones virales y trastornos cromosómicos como el síndrome de Klinefelter. En muchas ocasiones es de causa desconocida.

Azoospermia

Se aplica este término ante la ausencia de espermatozoides en dos espermogramas practicados con 2 meses de intervalo, y el semen está constituido únicamente por líquido seminal de las glándulas anexas. Representa el 10% de los casos de infertilidad masculina y afecta al 1% de los hombres. Las causas pueden ser anorquia bilateral (ausencia de ambos testículos), criptorquidia bilateral, atresia bilateral de conductos genitales, radiaciones, infecciones virales, fármacos, drogas ilegales, productos químicos (plaguicidas), quimioterapia, alteraciones epigenéticas por las alteraciones en la metilación del DNA o la compactación de la cromatina, alteraciones genéticas como el síndrome de feminización testicular o la mutación del gen *TEX11* y trastornos cromosómicos como el síndrome de Klinefelter. Puede ser primaria (en la cual el trastorno se produce en la vida intrauterina, en la infancia o en la etapa prepuberal) o secundaria; en esta última la alteración se produce en la edad adulta y puede ser originada por deficiencia en las hormonas del eje hipotalámico-hipofisario-testicular (p. ej., por un tumor hipofisario), desnutrición grave, diabetes, entre otras causas.

Teratozoospermia

Se considera *teratozoospermia* a la presencia de más de un 20% de espermatozoides anómalos en el semen, aun cuando la cantidad total de espermatozoides sea normal. Esta situación se puede producir por exposición prolongada al calor (panaderos, caldereros, ropa muy ajustada, etc.), criptorquidia unilateral o bilateral, exposición a plaguicidas, fármacos o drogas ilegales, radiaciones ionizantes, quimioterapia, alteraciones hormonales, entre otros.

Astenozoospermia

Corresponde a una vitalidad nula o deficiente de los espermatozoides por una disminución de la L-carnitina y la fructosa en el líquido seminal, lo que los limita para la fertilización. Puede ser producida por deficiencias hormonales, radiaciones ionizantes, fármacos, drogas ilegales, desnutrición grave, autoinmunización, etcétera.

A menudo puede haber combinaciones de estas alteraciones de los espermatozoides, tales como oligoteratozoospermia, oligoastenozoospermia u oligoteratoastenozoospermia.

GAMETOGÉNESIS EN LA MUJER: OVOGÉNESIS

La *ovogénesis* es un proceso que ocurre en el ovario mediante el cual las ovogonias se transforman en ovocitos maduros; se inicia en el período prenatal y concluye hasta después de la pubertad (desde los 12 hasta los 50 años).

El sistema genital femenino está constituido por los ovarios, las tubas uterinas, el útero y la vagina. En los ovarios es donde ocurrirá la formación y maduración de los ovocitos y de los folículos ováricos (**Figuras 4-10A y 4-10B**). Las tubas uterinas serán las encargadas de la captura y transporte de los ovocitos liberados por el ovario y, en caso de que exista fertilización, de transportar al embrión en etapa de segmentación hasta el útero; también son las responsables de transportar a los espermatozoides en busca del ovocito. El útero dará alojamiento al embrión/feto durante toda la vida prenatal, permitiéndole implantarse en su cubierta interna o endometrio. La vagina recibirá a los espermatozoides durante el coito y permitirá la salida al exterior de sangre y restos del endometrio durante la menstruación, así como del feto y sus anexos durante el parto y el alumbramiento. Todos estos componentes del sistema genital femenino mostrarán cambios cíclicos desde la pubertad hasta la menopausia en respuesta a diversas hormonas producidas por el hipotálamo, la adenohipófisis y los ovarios mismos.

El proceso de ovogénesis ocurre en los ovarios e inicia en el período embrionario cuando, a partir de las ovogonias, se forman los ovocitos primarios, los cuales entran en este período en la meiosis I y se detienen en la fase de diploteno, permaneciendo así hasta el período posnatal. A partir de la pubertad (12-15 años), en períodos cíclicos de aproximadamente 28-30 días, un grupo de ovocitos primarios reanudarán la meiosis I, la terminarán y entrarán en la meiosis II, transformándose en un ovocito secundario (**Figura 4-11**). Estos períodos cíclicos de maduración y desarrollo de los ovocitos continuarán hasta la menopausia (aproximadamente a los 50 años de edad de la mujer), a partir de la cual terminan los períodos cíclicos de la mujer, que ya no tendrá períodos menstruales ni producirá nuevos ovocitos secundarios, degenerando en el ovario los ovocitos primarios que llegaron hasta ese momento. Para entender mejor este proceso, se describe paso a paso lo que ocurre en las etapas prenatal y posnatal.

Desarrollo prenatal de los ovocitos

Cuando las células germinales primordiales (procedentes del saco vitelino) llegan en la quinta semana hasta los rebordes gonadales ubicados en la pared posterior del abdomen en formación, se transforman en ovogonias (**Figuras 4-1B y 4-11**). Dichos rebordes gonadales con las ovogonias en su interior se transformarán paulatinamente en las gónadas femeninas u ovarios. A partir de este momento, estas células experimentarán varias divisiones por mitosis y para el quinto mes de la vida intrauterina ya hay aproximadamente 7 000 000 de ovogonias distribuidas en ambos ovarios, aunque la mayoría de

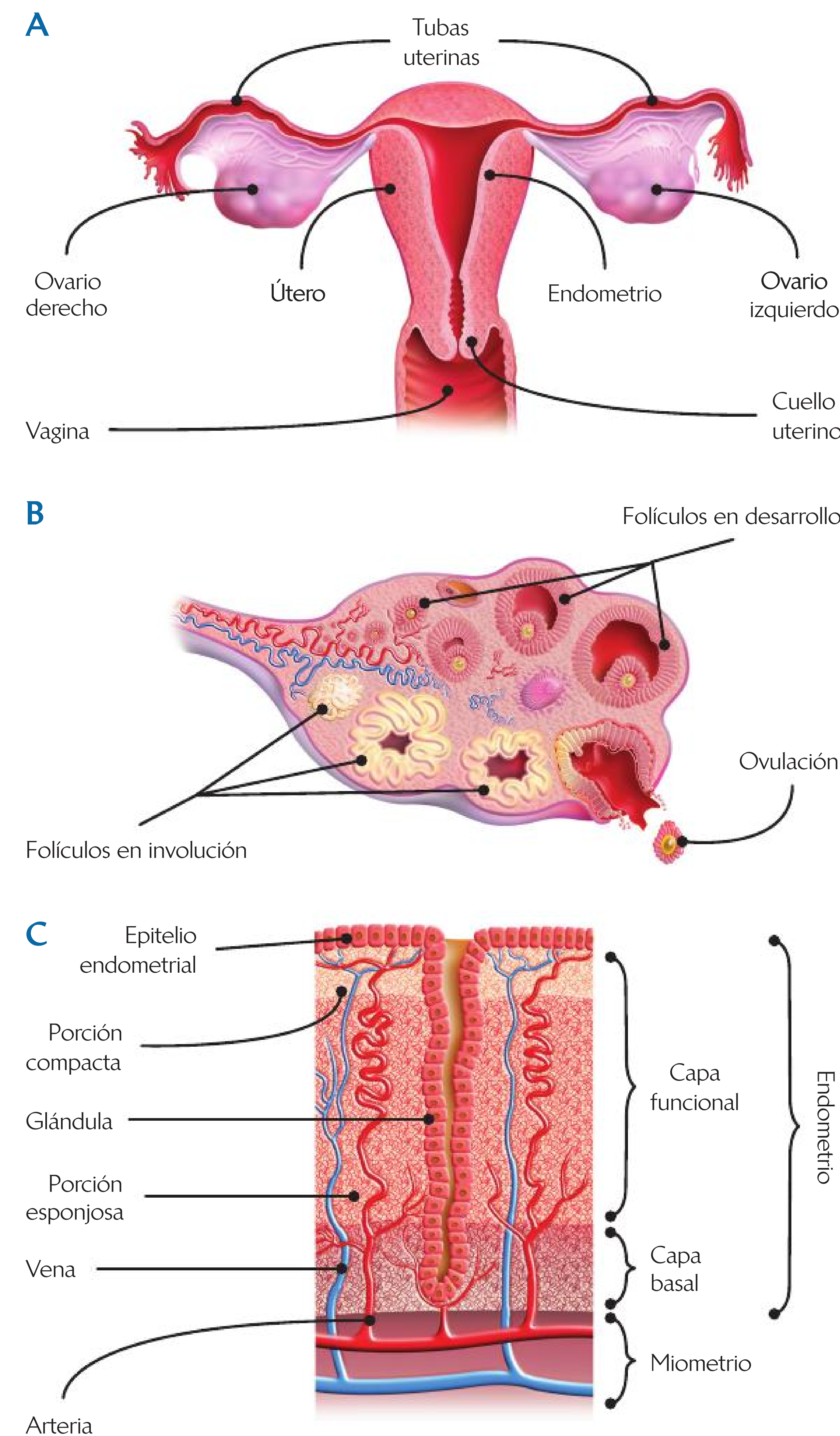


Figura 4-10. Aparato reproductor femenino. A. Componentes anatómicos del sistema reproductor femenino interno; vista posterior. B. Ovario que muestra esquemáticamente los diferentes tipos de folículos ováricos. C. Endometrio uterino que muestra su capa basal y funcional, así como las glándulas y vasos endometriales

ellas degeneran y mueren. Para el séptimo mes de la vida intrauterina, el número de ovogonias ha disminuido considerablemente, estimándose que existen en este momento poco más de 2 000 000 de ovogonias, distribuidas en la región periférica de los ovarios.

Cada una de las ovogonias que ha sobrevivido se transforma en un ovocito primario, el cual es rodeado por células del tejido conjuntivo del ovario que le forman una monocapa de células epiteliales foliculares aplanadas, estableciéndose uniones nexo y microvellosidades entre ellas y el ovocito que permiten el intercambio de moléculas entre ambos tipos celulares. El conjunto del ovocito primario y la monocapa de células foliculares recibe el nombre de *folículo primordial* (**Figuras 4-11, 4-12 y 4-13A**). En la etapa fetal tardía (séptimo a noveno mes), todos los ovocitos primarios entran en la primera división meiótica, la cual se detiene en la fase de diploteno de la profase. Esta detención de la meiosis aparentemente se debe a que las células foliculares que rodean al ovocito secretan una sustancia denominada ***factor inhibidor de la meiosis***, que pasa a través de las uniones nexo que las conectan. Es en estas condiciones que ocurre el nacimiento, y esta división meiótica no terminará sino a partir de la pubertad. Se estima que, al momento del nacimiento, existen de 600 000 a 800 000 ovocitos primarios y que no se forman nuevos ovocitos primarios después del nacimiento. Sin embargo, actualmente hay numerosos trabajos que han demostrado el mecanismo de neoovogénesis, que propone que en el ovario adulto hay células madre germinales capaces de renovar la reserva folicular. Esto se ha comprobado en varias especies de mamíferos, incluidos los humanos.

Desarrollo posnatal de los ovocitos

Durante la infancia, muchos ovocitos primarios degeneran y se vuelven atrésicos, y solo unos 40 000 persisten hasta el inicio de la pubertad (detenidos en la meiosis I desde el período fetal). Durante los años que siguen a la pubertad, un pequeño número de ovocitos primarios reanudarán la meiosis I durante cada ciclo sexual de la mujer, fenómeno que se repetirá en otros ovocitos cada 28-30 días durante toda la vida fértil de la mujer y que terminará hasta aproximadamente los 50 años de edad, en la etapa de la menopausia o climaterio.

En cada ciclo, de 20 a 30 ovocitos primarios reanudan la meiosis, el ovocito crece y las células foliculares que lo rodean se vuelven cúbicas, formando un epitelio cúbico unilaminar; el conjunto del ovocito primario y el epitelio cúbico unilaminar conforma un folículo primario unilaminar. Las células foliculares proliferan rápidamente y crean varias capas alrededor del ovocito primario, dando lugar a un epitelio estratificado que constituye en conjunto un folículo primario multilaminar (**Figuras 4-11, 4-12 y 4-13A**); las células foliculares que rodean al ovocito también reciben el nombre de ***células de la granulosa***. Por fuera de las células de la granulosa se observa una membrana basal que las separa del estroma circundante, denominada ***teca folicular***, cuya proliferación y diferenciación es estimulada por c-kit y el factor de diferenciación de crecimiento 9 (GDF-9, ***growth***

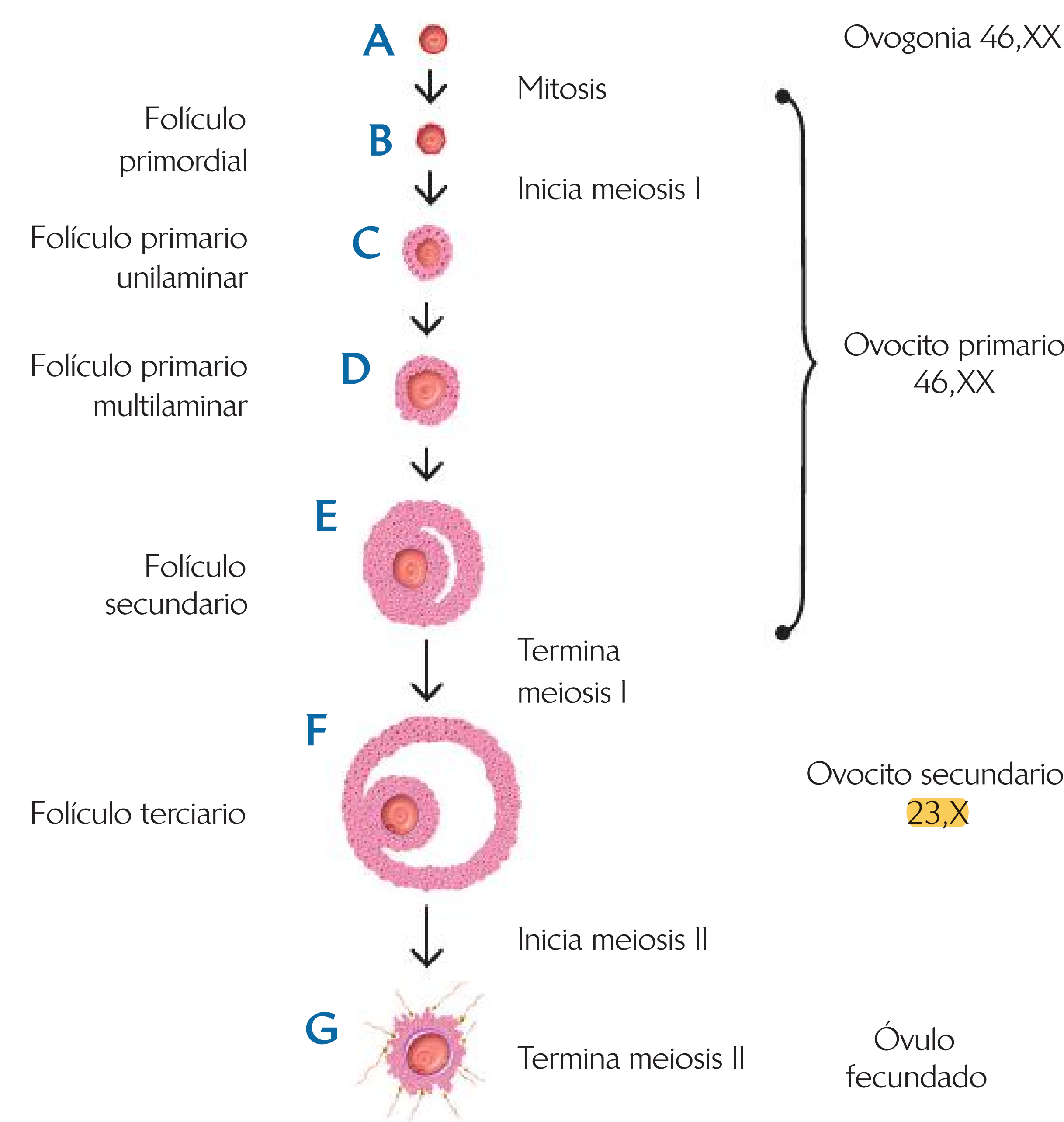


Figura 4-11. Proceso de ovogénesis y de foliculogénesis. A partir de la ovogonia se forma un ovocito primario, de este un ovocito secundario y, si hay fertilización, un óvulo fecundado. Las ovogonias son células "desnudas" que se encuentran durante la vida prenatal; al rodearse de algunas células del estroma del ovario –células foliculares–, forman un folículo primordial y posteriormente un folículo primario. Entre las células foliculares surgen espacios antrales llenos de líquido y se transforma en un folículo secundario. El espacio antral se hace único y muy grande y da lugar a un folículo terciario o maduro (de De Graaf). Finalmente, el ovocito secundario se libera del folículo durante la ovulación y, si es fertilizado, se transforma en un óvulo fertilizado y se inicia el desarrollo del embrión

differentiation factor 9) producidos por las células de la granulosa. Por otra parte, entre las células de la granulosa y el ovocito primario se forma una capa de glucoproteínas que da origen a una membrana prominente, translúcida y acelular conocida como ***zona pelúcida*** (**Figuras 4-12 y 4-13A**); estas glucoproteínas son secretadas por el ovocito y las células de la granulosa. No obstante la aparición de esta membrana, el contacto entre el ovocito y las células de la granulosa se mantiene a través de sus microvellosidades. A medida que maduran los folículos primarios, la teca folicular se divide en una capa interna vascularizada de células secretoras, la teca interna, y una capa externa de tejido fibroso, la teca externa (**Figuras 4-12 y 4-13B**). Las células de la teca interna secretan un factor que favorece la formación de vasos sanguíneos que asegurarán el aporte sanguíneo necesario para el crecimiento folicular y factores de crecimiento para suprimir la apoptosis y asegurar la supervivencia del folículo. Para el desarrollo de los folículos primarios se requiere la expresión de genes específicos tanto en el ovocito como en las células foliculares y es independiente de las hormonas hipofisarias.

Entre las células de la granulosa comienzan a formarse espacios o antros que se llenan de líquido folicular, al principio separados unos de otros, transformándose el folículo en un folículo secundario (**Figuras 4-11, 4-12 y 4-13B**), y su desarrollo depende de la acción de la FSH sobre las células de la granulosa, las cuales en respuesta empiezan a producir estrógenos. Conforme crecen estos espacios, el folículo va aumentando considerablemente de tamaño por la proliferación de las células de la granulosa estimuladas por la activina y la FSH; en respuesta a estos estímulos, las células de la granulosa producen cada vez mayor cantidad de estrógenos. También por el estímulo de la FSH, las células de la granulosa secretan el líquido folicular formado por proteínas, hormonas esteroideas, enzimas, factores de crecimiento, ácidos grasos, citocinas y factores anticoagulantes que permiten la comunicación entre el ovocito y las células de la granulosa, así como la nutrición y maduración del ovocito.

Por influencia de las hormonas hipofisarias, el folículo sigue aumentando rápidamente de tamaño y se presiona con la superficie del ovario, transformándose en un folículo terciario o maduro (de De Graaf). La elevación de la LH permite que el ovocito reanude la meiosis, ya que por su efecto disminuyen las concentraciones de monofosfato de adenosina cíclico que mantuvieron detenida la meiosis hasta este momento. Entre 10 y 12 h antes de la ovulación, concluirá la primera división meiótica del ovocito, a partir de la cual se formarán dos células hijas, pero de muy diferente tamaño: una grande, el ovocito secundario, y la otra muy pequeña, el primer cuerpo polar (**Figuras 4-11, 4-12 y 4-14A**), cada una de ellas con 23 cromosomas dobles. Tanto el ovocito secundario como el primer cuerpo polar quedarán por dentro de la zona pelúcida y rodeadas por células foliculares. Los espacios antrales coalescen formando un único y amplio espacio antral alrededor del ovocito secundario y de un grupo de células foliculares que permanecen rodeando al ovocito. El conjunto del ovocito secundario y las células foliculares que lo rodean queda unido a la pared del folículo por un grupo de células de la granulosa que es denominado ***cúmulo oóforo*** (**Figuras 4-12 y 14-14A**). De todos los folículos que comenzaron su desarrollo en cada ciclo, solo uno de ellos llegará a la madurez total y el resto se degenerarán y se volverán atrésicos (**Figura 4-14B**). El folículo terciario puede alcanzar hasta 25 mm o más de diámetro hacia el día 14 del ciclo, momento en el que ocurrirá la ovulación.

Inmediatamente, tanto el ovocito secundario como el primer cuerpo polar comenzarán la segunda división meiótica (**Figura 4-11**), la cual se detendrá en la metafase y no concluirá a menos que el ovocito sea fertilizado, o de lo contrario degenera y muere en aproximadamente 24 h. Si hay fertilización, se reanuda la segunda división meiótica, dando origen a dos células hijas, también de muy diferente tamaño: una grande, el óvulo u ovocito fecundado, y una muy pequeña, el segundo cuerpo polar (**Figura 4-11**).

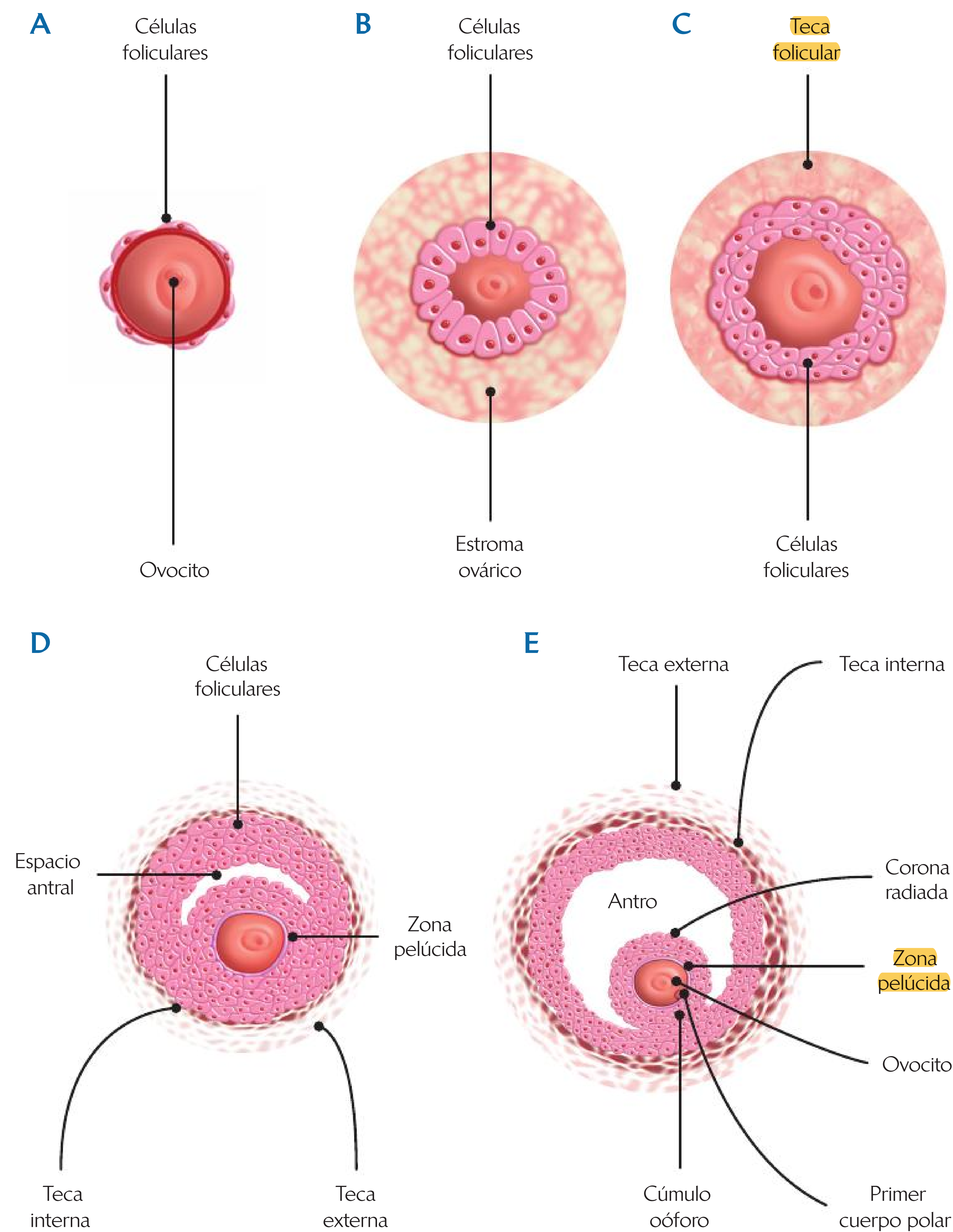


Figura 4-12. Desarrollo de los folículos ováricos. **A.** Folículo primordial. El ovocito primario está rodeado por células foliculares aplanadas. **B.** Folículo primario unilaminar. El ovocito primario está rodeado por una capa de células foliculares cúbicas. **C.** Folículo primario multilaminar. Alrededor de él se está constituyendo la teca folicular. **D.** Folículo secundario. Se han formado espacios antrales entre las células foliculares que rodean al ovocito primario, así como las tecas interna y externa a partir de la teca folicular. **E.** Folículo terciario (maduro o de De Graaf). Existe un gran antro folicular y se ha formado el cúmulo oóforo; por fuera del folículo se encuentran muy bien diferenciadas las tecas interna y externa

! OVOCITOS Y FOLÍCULOS ANÓMALOS

La presencia de ovocitos y folículos anómalos resulta frecuente, especialmente en mujeres por arriba de los 35 años de edad, ya que a partir de esta edad aumenta el riesgo de problemas por la separación de las cromátides hermanas al concluir la larguísima meiosis I que han tenido, dando lugar a una aneuploidía, o por la repartición del juego completo de cromosomas entre el ovocito y los cuerpos polares, originando una poliploidía.

Aneuploidías

Las aneuploidías se deben a problemas en la disyunción de las cromátides durante la meiosis, lo que da como resultado que el ovocito que puede ser fertilizado tenga algún(os) cromosoma(s) de más o de menos, es decir, puede tener 47 o más cromosomas o 45 o menos cromosomas. En las mujeres de más de 35 años se incrementa considerablemente el riesgo de tener hijos con trisomía 21 (síndrome de Down), trisomía 18 (síndrome de Edwards) o trisomía 13 (síndrome de Patau).

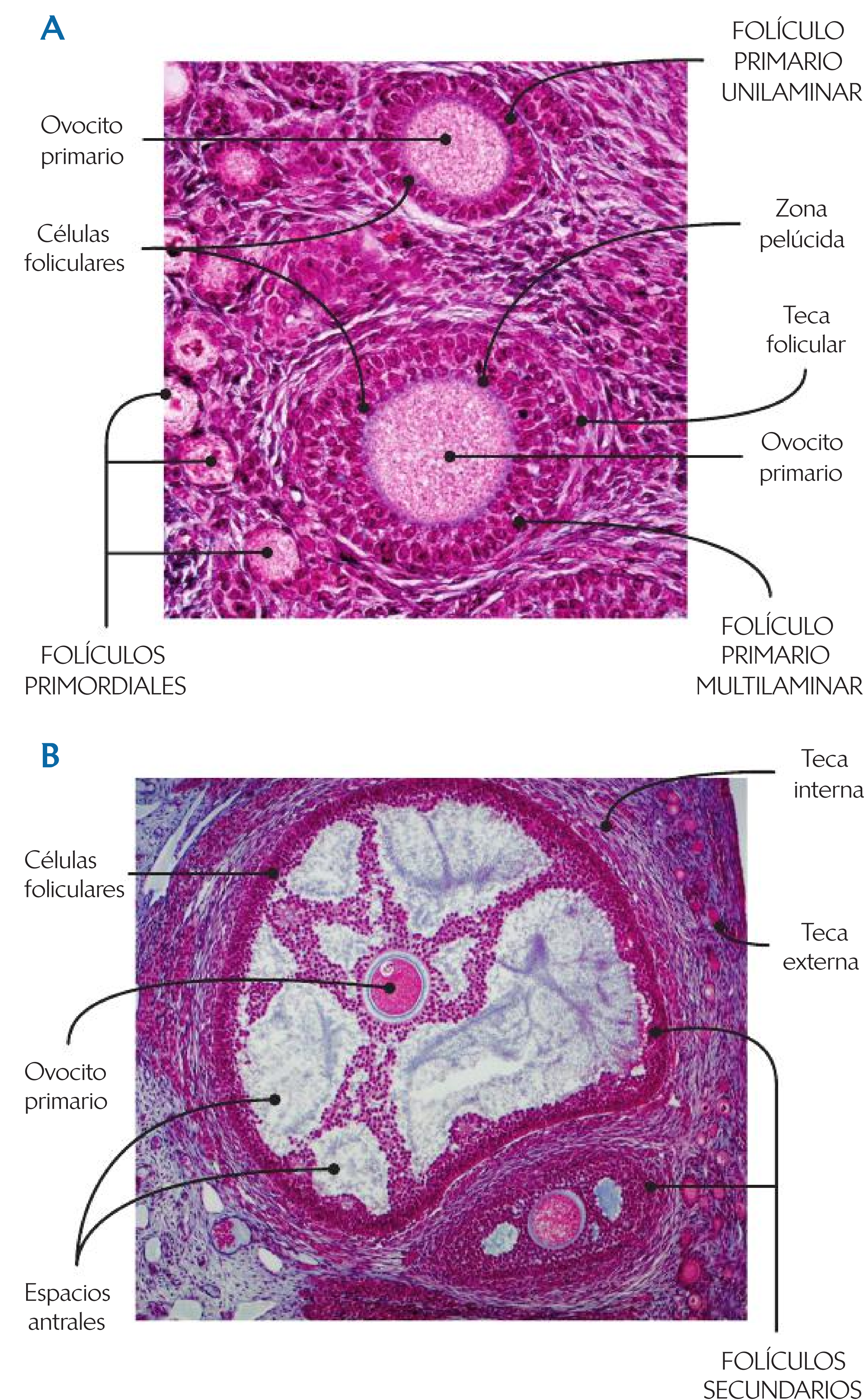


Figura 4-13. Folículos ováricos. Cortes histológicos. A. Ovario que muestra varios folículos primordiales, un folículo primario unilaminar y un folículo primario multilaminar; alrededor de estos dos últimos puede apreciarse ya la zona pelúcida. B. Ovario que muestra dos folículos secundarios con varios espacios antrales y el ovocito primario en el interior; se aprecian con claridad la teca interna y la teca externa

Poliploidías

Las poliploidías pueden presentarse cuando, al concluir la meiosis I o la meiosis II, el ovocito se quede con la totalidad de los cromosomas y no los reparta con el cuerpo polar. Esto da como resultado que el ovocito que puede ser fertilizado sea una célula diploide o triploide, y no haploide como debe ser; al ocurrir la fertilización de este ovocito con dotación cromosómica anómala, se sumarán los 23 cromosomas que aporte el espermatozoide con la dotación anormal del ovocito, dando lugar a un cigoto triploide o tetraploide. Generalmente, estos cigotos poliploides dan lugar a embriones muy anormales que mueren en las primeras etapas de su desarrollo originando un aborto espontáneo temprano.

Folículos anómalos

Es raro, pero puede ocurrir, que un folículo contenga dos o más ovocitos, lo que teóricamente puede dar lugar a embarazos múltiples, aunque se cree que la mayoría de ellos no llegan a alcanzar la madurez suficiente como para que ocurra la ovulación.

CICLO SEXUAL FEMENINO

El ciclo sexual femenino consiste en cambios cíclicos que experimenta el sistema reproductor femenino cada 28-30 días. Se inicia en la pubertad y termina en la menopausia.

El *ciclo sexual femenino* se refiere a los cambios que experimenta el sistema reproductor femenino durante un período determinado (de 28-30 días en promedio). Se inicia en la etapa de la pubertad con la aparición de la menarquia (en la mayoría de las mujeres entre los 12 y 13 años de edad), se mantiene durante toda la vida reproductiva y termina en la menopausia o climaterio (entre los 45 y 50 años). Dichos cambios son inducidos por hormonas secretadas por el hipotálamo, la adenohipófisis y los ovarios, y preparan al sistema reproductor femenino para un posible embarazo. Para su estudio dividiremos el ciclo sexual femenino en ciclo ovárico y ciclo uterino o menstrual. De igual manera, revisaremos brevemente los cambios que experimentan durante estos ciclos las tubas uterinas, el cuello uterino, el moco cervical y el epitelio vaginal.

Ciclo ovárico y su control hormonal

Corresponde a los cambios que experimentan periódicamente los ovarios y que incluyen el crecimiento y desarrollo de los folículos, la ovulación y la involución que tienen dichos folículos después de la ovulación; estos cambios son inducidos por las hormonas foliculoestimulante y luteinizante, producidas por la adenohipófisis (**Figuras 4-15 y 4-16**). En cada ciclo, un grupo de 10-20 folículos ováricos inician su maduración, pero generalmente solo uno de ellos alcanzará la madurez total para formar un folículo terciario y que ocurra la ovulación; el resto de los folículos que reanudaron su desarrollo en ese ciclo degenerarán sin liberar su ovocito. En un ciclo típico, estos cambios se producen o repiten cada 28 días y se divide en dos fases: la fase folicular (del día 1 al 14) y la fase lútea (del día 15 al 28), y la ovulación ocurre entre ambas (alrededor del día 14).

Fase folicular

La regulación hormonal se inicia en el hipotálamo, que secreta la hormona liberadora de gonadotropinas hipofisarias (GnRH, ***gonadotropin-releasing hormone***), la cual actúa sobre la adenohipófisis, que produce como respuesta dos hormonas: la FSH y la LH. Estas a su vez inducen al ovario a secretar estrógenos e inhibina (**Figuras 4-15 y 4-16**).

La FSH estimula la transformación de los folículos primordiales en folículos primarios y también es responsable de que los folículos primarios se transformen en folículos secundarios o antrales. En los folículos en crecimiento, las células de la teca interna sintetizan testosterona (andrógenos), la cual pasa a las células de la granulosa, donde por la acción de la aromatasa se transforma en estradiol (estrógeno). El estradiol a su vez induce a las mismas células de la granulosa a que desarrollen receptores para LH, que preparan el terreno para que, al llegar esta hormona a dichas células, se induzca la maduración del folículo, la reanudación de la primera división meiótica y la ovulación.

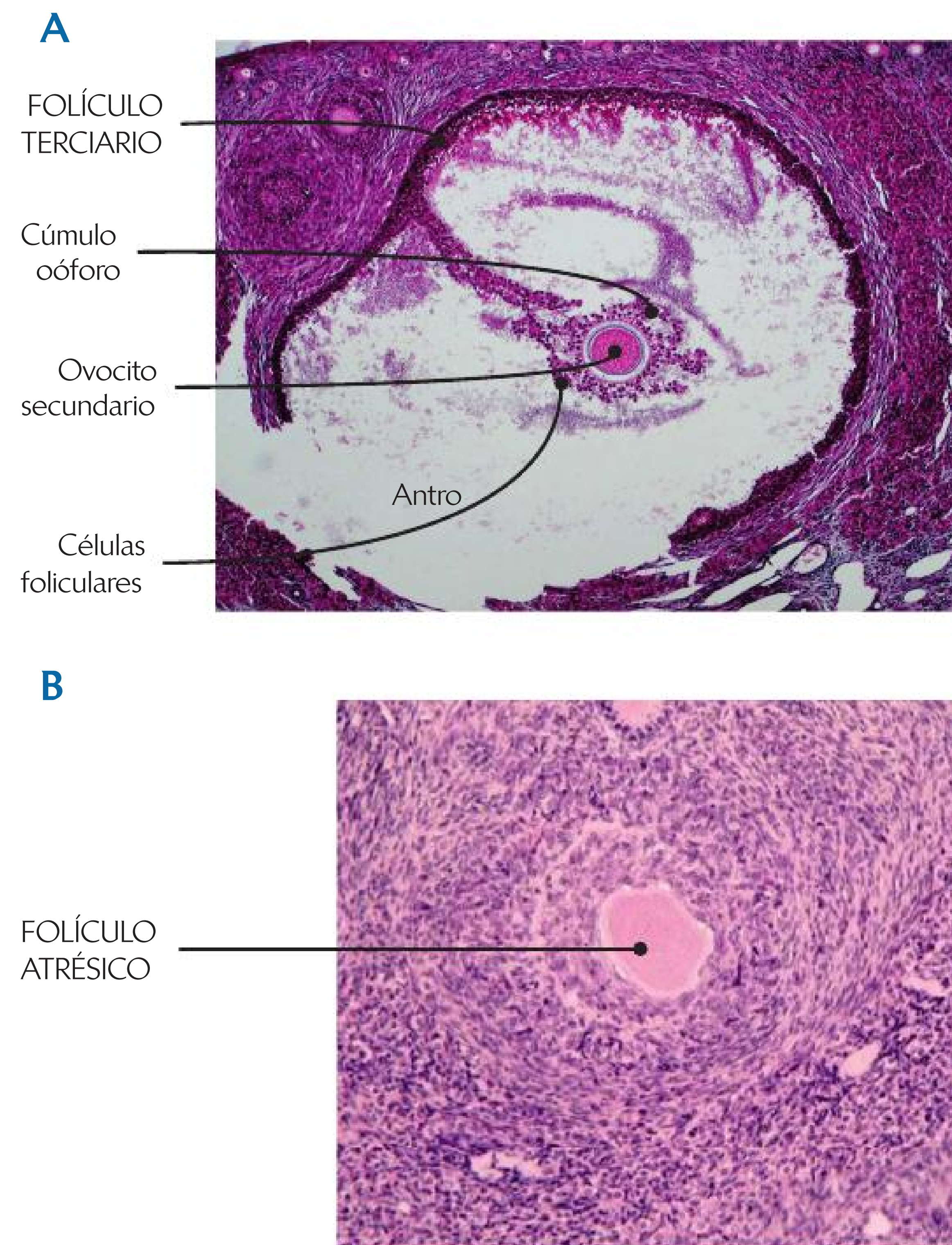


Figura 4-14. Folículos ováricos. Cortes histológicos. **A.** Ovario que exhibe un folículo terciario y en su interior un ovocito secundario rodeado por las células foliculares; se ha formado ya el cúmulo oóforo y un amplio espacio antral. B. Ovario que muestra un folículo atrésico

Ovulación

Ocurre al día 14 ± 1, en general alrededor de 14 días antes del primer día de la siguiente menstruación. Se debe a la rotura de un folículo maduro (terciario o de De Graaf), el cual se caracteriza por tener un amplio antro folicular, el cúmulo oóforo formado y estar rodeado por la zona pelúcida y la corona radiada (**Figura 4-15**).

Aproximadamente 2 días antes de la ovulación, tiene lugar un aumento brusco de la LH producida por la adenohipófisis, que aproximadamente 16 h antes de la rotura del folículo alcanza un pico 6-10 veces mayor que el de las concentraciones basales. Esta brusca elevación de la LH coincide con un incremento de la FSH, también producida por la adenohipófisis, de 2 a 3 veces mayor que su concentración basal. La acción simultánea de estas dos hormonas provoca la acumulación de más licor folicular y que este se haga más fluido. La LH actúa sobre las células foliculares y las de las tecas, induciendo un aumento de la secreción de progesterona y una disminución de la síntesis de estradiol; asimismo, regula en las células de la granulosa la unión de factores de transcripción a los promotores de genes relacionados con la ovulación, como proteasas y enzimas para la síntesis de las prostaglandinas.

Coincidiendo con este aumento de la LH y la FSH pocas horas antes de la ovulación, la temperatura corporal se eleva discretamente (± 0.5 °C), característica considerada como signo de si una mujer está ovulando o no, y como un parámetro importante para el control de la natalidad por el método del ritmo.

La acumulación del licor folicular hace que el folículo alcance 2 o 3 cm de diámetro, protruyendo de la pared del ovario y produciéndole a esta una zona de isquemia conocida como *estigma* (**Figura 4-17A**). La teca externa comienza a secretar colagenasa, prostaglandinas y activador de plasminógeno, que van adelgazando al estigma. Mientras tanto, en el interior del folículo se desprende de la pared el cúmulo oóforo, constituido por el ovocito secundario, la zona pelúcida y las células de la corona radiada, quedando suspendido en el licor folicular. Finalmente, se rompe el estigma (por la acción proteolítica de la colagenasa, el activador del plasminógeno, la muerte celular y la migración de las células de la teca) y se contrae la musculatura lisa de la teca externa (por acción de las prostaglandinas), expulsando al ovocito y la corona radiada del folículo. Un espeso filamento de licor folicular mantiene momentáneamente unidos al ovocito y la corona radiada a la pared del folículo ovárico en espera de que sean capturados por las fimbrias de las tubas uterinas (**Figura 4-17B,C,D**). En sí, este momento de la rotura y salida del ovocito secundario sería la ovulación.

Una vez liberado el ovocito, envuelto por la zona pelúcida y la corona radiada, es capturado por las fimbrias de las tubas uterinas y llevado hacia el interior de ellas, donde las contracciones musculares de las tubas y los movimientos ciliares de las células del epitelio tubárico se encargan de ir desplazándolo en dirección al útero (**Figura 4-17D**).

Fase lútea

En el ovario, el folículo roto se llena de sangre coagulada transformándose en un folículo hemorrágico que finalmente dará

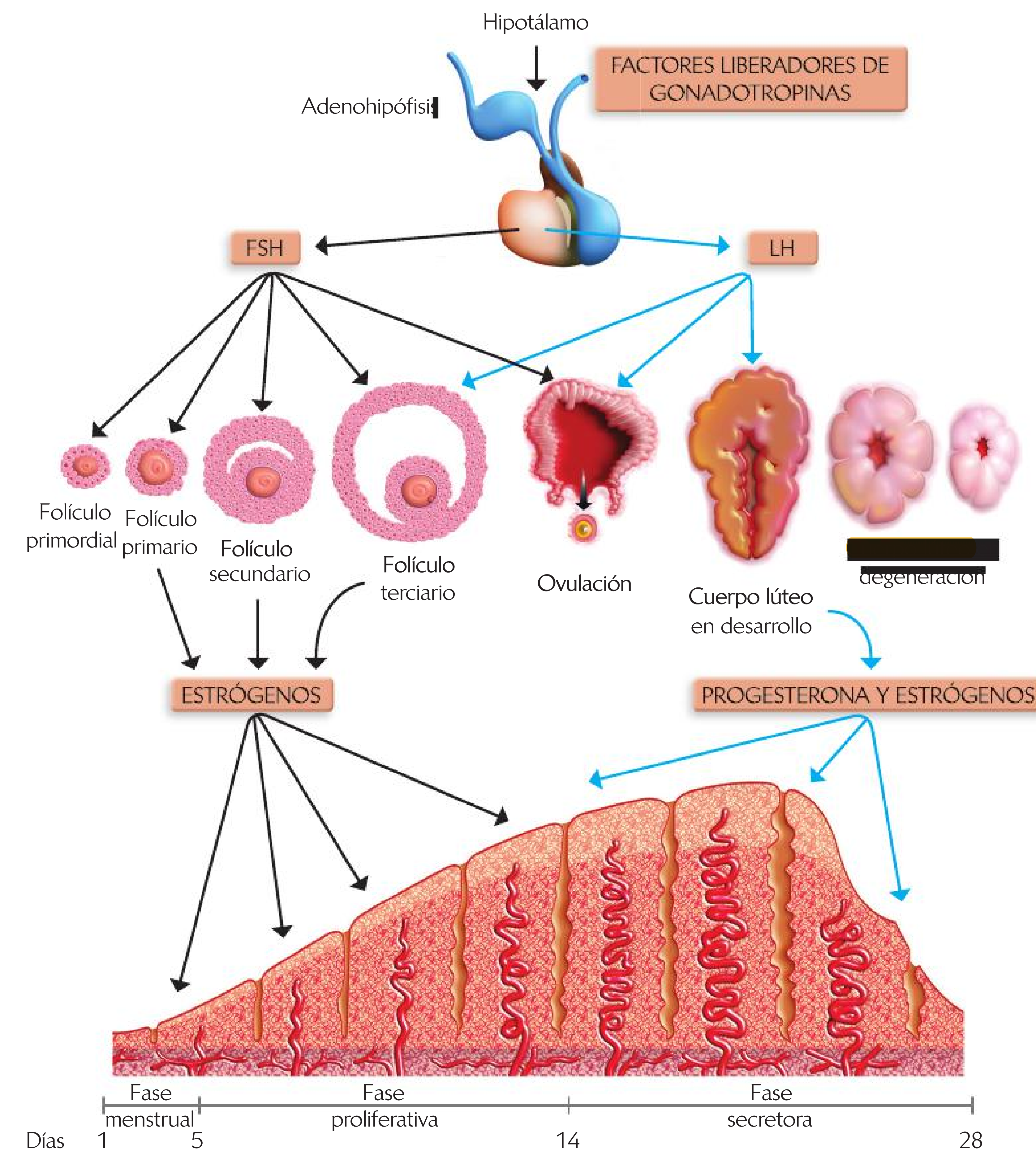


Figura 4-15. Control hormonal del ciclo sexual femenino. El hipotálamo, a través de los factores liberadores de gonadotropinas, estimula a la adenohipófisis para que secrete la hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH). La FSH actúa sobre los ovarios regulando el desarrollo de los folículos ováricos y determinando la fase folicular de los ovarios, mientras que la LH se activa al final de la fase folicular, siendo la principal responsable de la ovulación, y después de la ovulación para regular el desarrollo del cuerpo lúteo en la fase lútea del ovario. Durante la fase folicular del ovario, los folículos en desarrollo secretan estrógenos que a su vez ejercen su acción sobre el endometrio del útero estimulando el restablecimiento de su capa funcional y determinando su fase proliferativa. Después de la ovulación, el cuerpo lúteo secreta progesterona y estrógenos que intervienen sobre el endometrio del útero estimulando el desarrollo de sus glándulas, con lo que determinan su fase secretora; estos últimos cambios preparan al endometrio para una posible implantación del embrión en caso de haber fertilización. De no ocurrir esta, se presenta la fase menstrual y se inicia un nuevo ciclo

lugar a un cuerpo lúteo o cuerpo amarillo (**Figura 4-18A**). El cuerpo lúteo secreta progesterona y estrógenos, hormonas que actúan sobre el endometrio del útero preparándolo para la implantación del blastocisto (**Figura 4-19**). Al revestir el interior del cuerpo hemorrágico, se conservan las tecas, la membrana basal y el estrato granuloso plegado; las células de este estrato granuloso proliferan y aumentan de volumen (por acción de la LH), disponiéndose en hileras entre la fibrina del coágulo, y comienzan a secretar grandes cantidades de estradiol e inhibina, las cuales inhiben la secreción de FSH por la adenohipófisis (**Figuras 4-15 y 4-16**).

Si el ovocito no es fertilizado, el cuerpo lúteo se transforma en un cuerpo lúteo de la menstruación o en degeneración, el cual mantiene su secreción hormonal aproximadamente 12 días después de la ovulación (día 26 del ciclo sexual), momento en el que comienza a disminuir la producción de progesterona, estradiol e inhibina (**Figura 4-19**). Durante todo este tiempo, la progesterona estimula la producción de GnRH por el hipotálamo y esto a su vez fomenta que la adenohipófisis disminuya la liberación de LH. Al final de este período de 12 días, la disminución de la inhibina favorece la secreción de la FSH por la adenohipófisis para iniciar un nuevo ciclo de

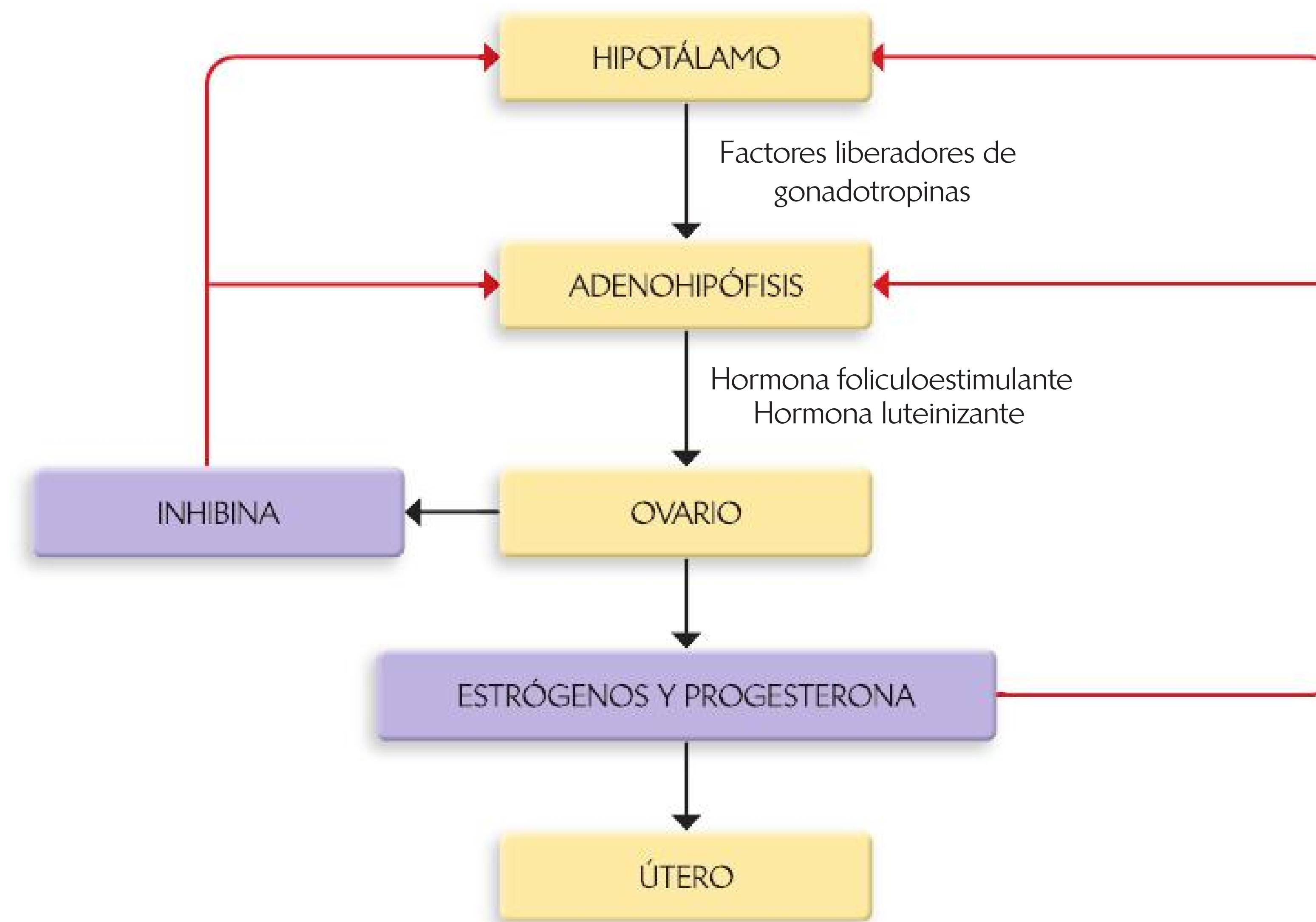


Figura 4-16. Eje hipotalámico-hipofisario-ovárico para la regulación hormonal del ciclo sexual femenino. Las *flechas negras* significan estimulación del órgano diana, mientras que las *flechas rojas* indican inhibición de los órganos diana

maduración de folículos en el ovario. Un par de días después, el descenso brusco de la progesterona y el estradiol provoca la menstruación.

Si el ovocito es fertilizado, 5 o 6 días después de la ovulación el embrión se implanta en el endometrio del útero y comienza a secretar gonadotropina coriónica humana (hCG, ***human** chorionic gonadotropin*), que estimula al cuerpo lúteo a que se transforme en el cuerpo lúteo de la gestación y a que siga produciendo sus hormonas durante 3 o 4 meses aun cuando deje de ser estimulado por la LH (**Figura 4-19**). De esta manera, la hCG evita que se presente la menstruación.

Al involucionar, el cuerpo lúteo, ya sea de la menstruación o de la gestación, se transforma en el cuerpo blanco o ***albicans***, que es una cicatriz blanquecina de tejido fibroso y macrófagos (destruyen las células contenidas en el interior del folículo) que quedará así durante toda la vida de la mujer (**Figura 4-18B,C**).

Ciclo menstrual o uterino

Este ciclo corresponde a los cambios que experimenta el endometrio del útero durante el ciclo sexual femenino, los cuales son producidos por los estrógenos y la progesterona secretados por los folículos ováricos y el cuerpo lúteo (**Figura 4-15**). Es evidente que el ciclo menstrual tiene relación directa con el desarrollo de los folículos ováricos durante el ciclo, e indirectamente con las hormonas gonadotrópicas producidas por el hipotálamo y la adenohipófisis. El ciclo menstrual dura en promedio 28 días, considerándose el día 1 de este ciclo el correspondiente al primer día del sangrado menstrual. Se divide en tres fases: 1) fase menstrual, 2) fase proliferativa o estrogénica y 3) fase secretora o progestacional.

Fase menstrual

Esta fase comprende los primeros 3-5 días del ciclo y es causada por la disminución brusca de los estrógenos y progesterona producidos por el cuerpo lúteo en el ovario (**Figura 4-15**). Durante esta fase se desprende la capa funcional del endometrio, la cual pasa a través del cuello uterino hacia la vagina como una mezcla de tejido endometrial y sangre; finalmente, esta mezcla atraviesa el orificio vaginal y llega al exterior del cuerpo de la mujer, fenómeno conocido como ***menstruación***. Concluida la fase menstrual, el endometrio uterino es muy delgado.

Fase proliferativa o estrogénica

Se inicia al concluir la fase menstrual, del cuarto al sexto día del ciclo hasta aproximadamente el décimo cuarto día, teniendo una duración de 9 ± 1 días. Esta fase corresponde a la fase folicular del ovario y es regulada por los estrógenos producidos por los folículos ováricos en desarrollo (**Figura 4-15**). El endometrio uterino (que quedó muy delgado después de la menstruación) prolifera rápidamente duplicando o triplicando su espesor, regenerando la capa funcional del endometrio. Las glándulas uterinas aumentan en número y son más o menos rectas; las arteriolas (arterias espiraladas o espirales) se regeneran y van adoptando una forma espiral, y las vénulas también se regeneran, aunque son pequeñas y más o menos rectas.

Fase secretora o progestacional

Se inicia inmediatamente después de la ovulación, del décimo cuarto día hasta el día anterior al inicio del siguiente ciclo

menstrual, teniendo una duración casi constante de 13 ± 1 días. Se corresponde a la fase lútea del ovario y es regulada por la progesterona y los estrógenos producidos por los folículos ováricos en desarrollo (**Figura 4-15**). **El endometrio aumenta** más su espesor por la acumulación de líquido y el crecimiento de las glándulas uterinas, las cuales crecen y se vuelven tortuosas, acumulando glucógeno, mucinas y lípidos en su interior. Las arteriolas se espiralizan y desarrollan un extenso plexo capilar, mientras que las vénulas aumentan su calibre y se vuelven irregulares dando lugar a lagunas o espacios venosos de tamaño considerable, formándose también pequeñas anastomosis arteriovenosas entre estos vasos.

De esta manera, el endometrio está preparado para que, si hay fertilización del ovocito liberado, el embrión se implante en su capa funcional (aproximadamente en el día 21) y pueda recibir la nutrición y el oxígeno necesarios para su desarrollo durante toda la etapa prenatal. A su vez, el embrión implantado provoca que se suspenda la siguiente menstruación al producir hCG, la cual mantiene la secreción de estrógenos y progesterona por el cuerpo lúteo del ovario.

Si no hay fertilización, en los dos últimos días de la fase secretora se presenta una etapa de isquemia o premenstrual en el endometrio. Al no haber fecundación, el cuerpo lúteo del ovario degenera y disminuye su producción de progesterona y estrógenos, lo cual repercute en el endometrio, que comienza a experimentar isquemia. Durante esta etapa de isquemia se suprime la secreción de las glándulas uterinas, el endometrio disminuye bruscamente su grosor y las arterias espirales se

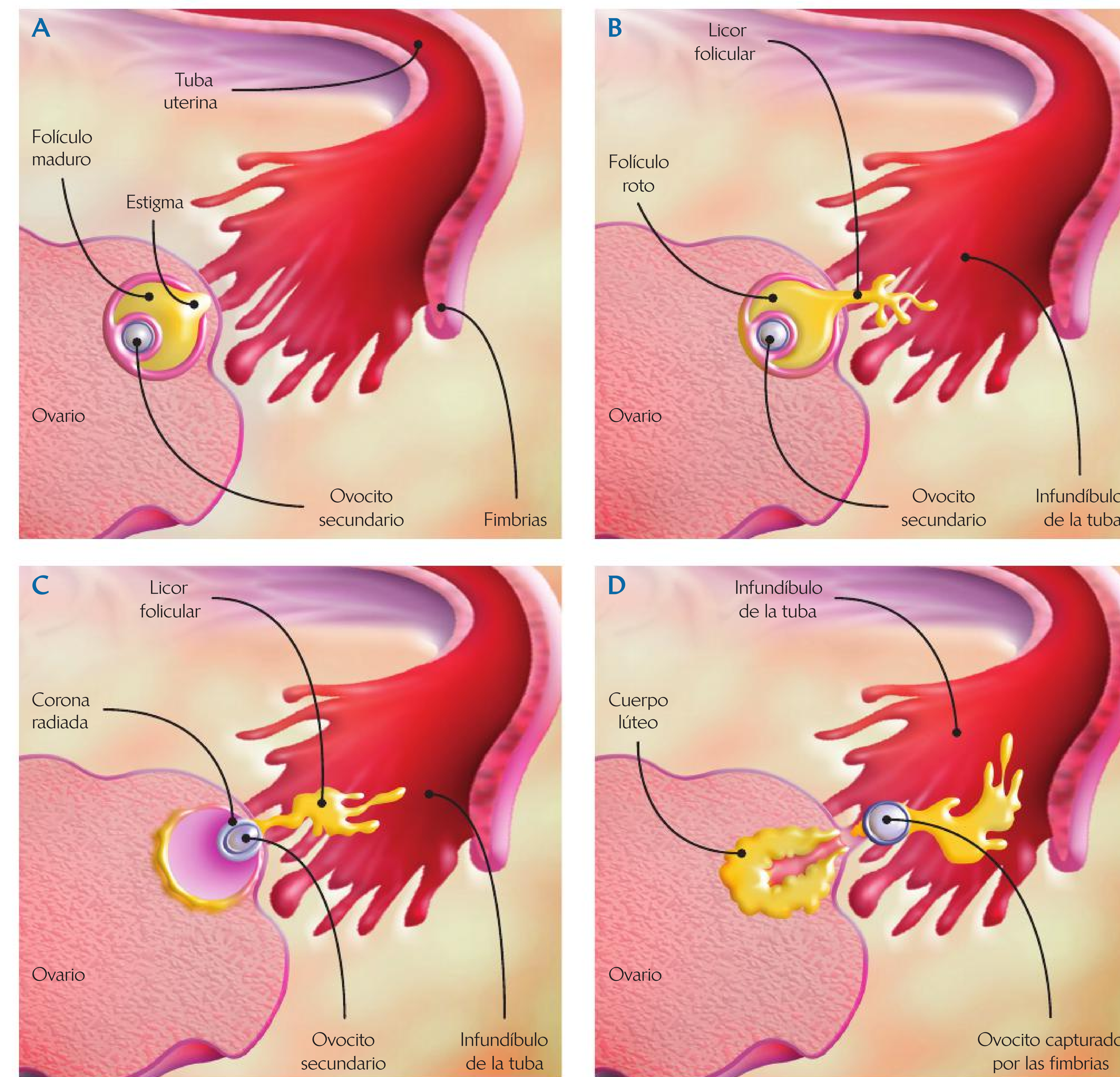


Figura 4-17. Ovulación. **A.** El folículo terciario aumenta considerablemente de volumen por la acumulación de licor folicular, comprimiéndose contra la corteza del ovario para dar lugar a la formación del estigma. **B.** Las fimbrias de las tubas uterinas detectan la zona del folículo a punto de madurar y se colocan justo sobre él. **C.** El folículo ovárico se ha roto y comienza a salir el licor folicular. **D.** Sale el ovocito del folículo roto y entra al interior de las tubas uterinas

contraen produciendo estasis venosa y necrosis de la capa funcional, la cual comienza a desprenderse y a generar sangrado, iniciándose la siguiente menstruación y el nuevo ciclo sexual de la mujer.

Los ciclos menstruales duran en promedio entre 27 y 32 días en la mayoría de las mujeres, aunque en algunos casos se pueden presentar ciclos cortos que duran entre 23 y 26 días, o ciclos largos de entre 33 y 36 días. La diferencia en la duración de estos ciclos cortos o largos se debe, en general, a una variación en la fase proliferativa, ya que la fase secretora tiene una duración más o menos constante de 14 días.

Si ocurre la fertilización, se inicia el embarazo y cesan los ciclos menstruales, y el endometrio pasa a la fase de gestación mientras dure el embarazo. Cuando termina el período de gravidez, se reanudan los ciclos ovárico y menstrual después de 1 o 2 meses del parto, aunque este lapso se puede ampliar varios meses si la mujer amamanta a su hijo.

Cambios de las tubas uterinas

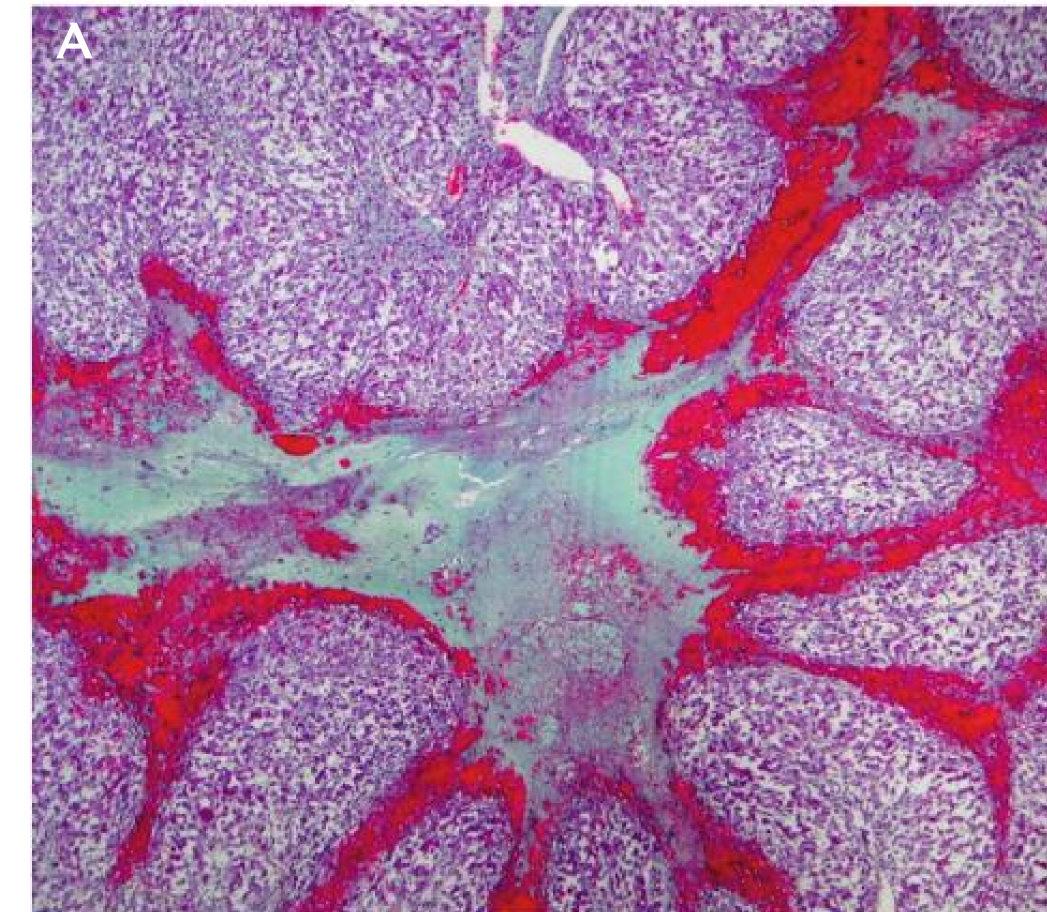
Las tubas uterinas son las encargadas de transportar al ovocito para su posible fertilización y, en caso de que esta última ocurra, llevan al embrión hasta el útero. El epitelio que recubre el interior de las tubas uterinas está formado por células ciliadas que contribuyen al transporte de los gametos y las células secretoras que producen sustancias que nutren al embrión en los primeros estadios de su desarrollo. Para poder realizar esta importante función, sufre una serie de cambios durante el ciclo sexual de la mujer en respuesta a las hormonas generadas por los ovarios y en relación directa con las fases del ciclo menstrual o uterino.

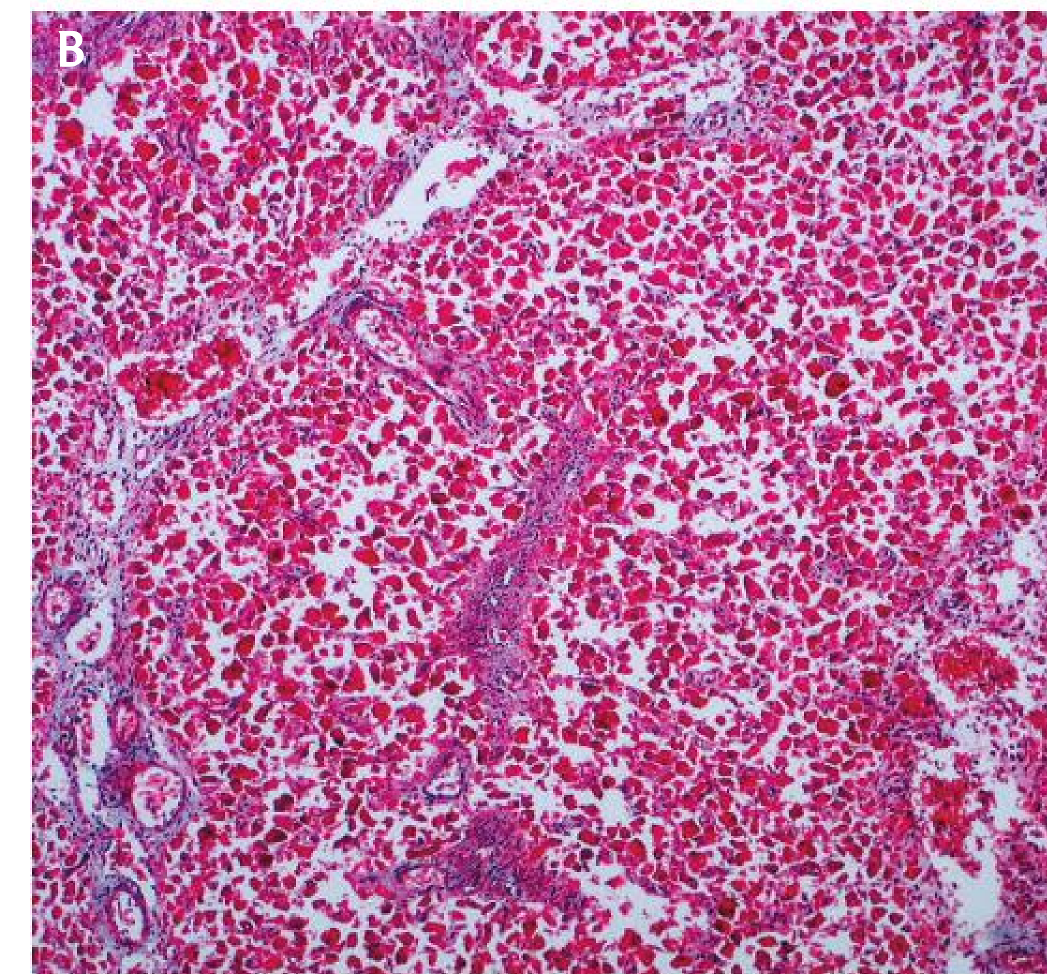
Al final de la fase proliferativa del endometrio, y en respuesta a los estrógenos producidos por el ovario, aumenta la motilidad o peristaltismo de la musculatura de las tubas uterinas, preparándose para capturar al ovocito cuando ocurra la ovulación y para iniciar su transporte hacia el útero. Este aumento en la motilidad también es utilizado para transportar a los espermatozoides en dirección hacia la ampolla. A estas funciones de la musculatura contribuye un aumento de los movimientos de los cilios de las células del epitelio tubárico, que persiste durante 3 o 4 días después de la ovulación y que permite transportar al embrión hacia el útero.

Durante la fase secretora del endometrio, la progesterona producida por el ovario induce progresivamente la inmovilidad de la musculatura de las tubas, la disminución del espesor del epitelio tubárico y la inmovilidad de los cilios de sus células, así como la secreción de pequeñas cantidades de glucógeno, mucinas y lípidos.

Cambios en el cuello uterino y el moco cervical

El cuello uterino y la mucosidad que este produce son el primer obstáculo que han de vencer los espermatozoides que son liberados durante la eyaculación en su camino en busca del





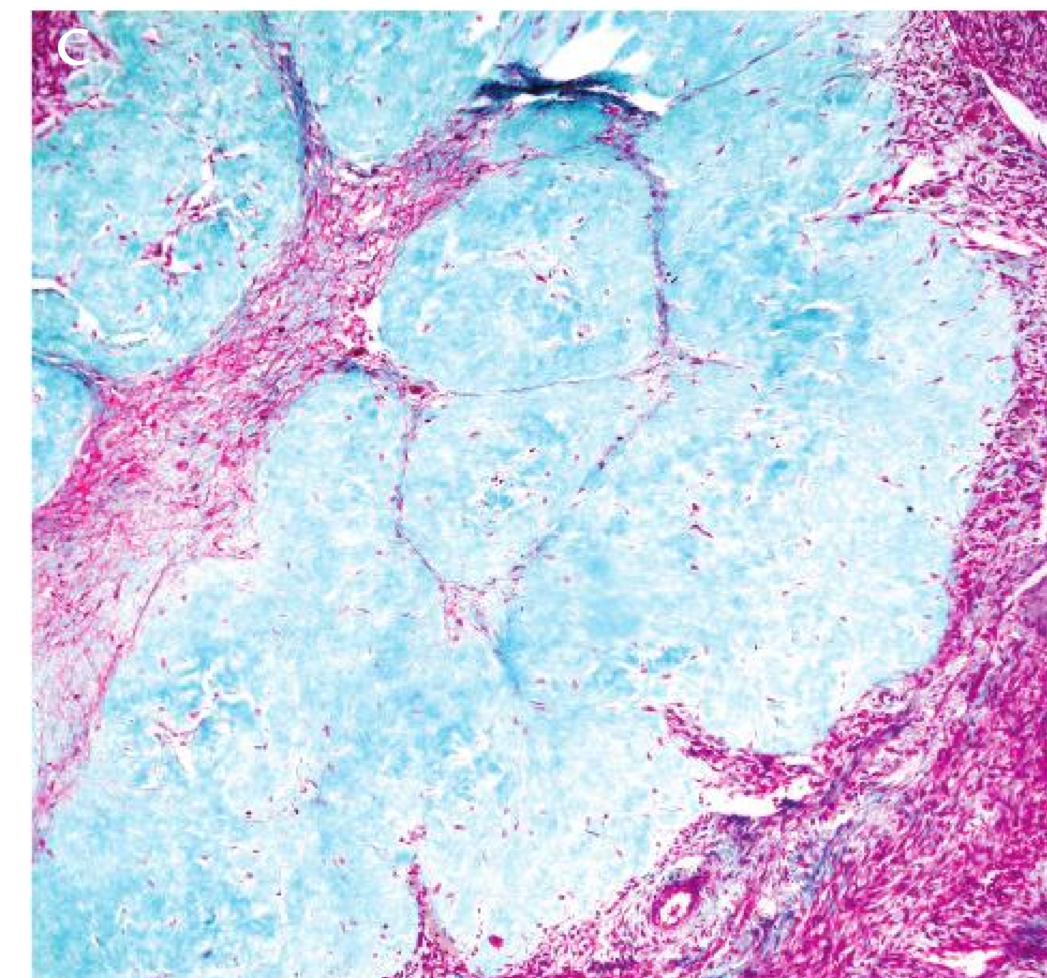


Figura 4-18. Folículos ováricos después de la ovulación. **A.** Cuerpo hemorrágico. **B.** Cuerpo lúteo. **C.** Cuerpo *albicans*

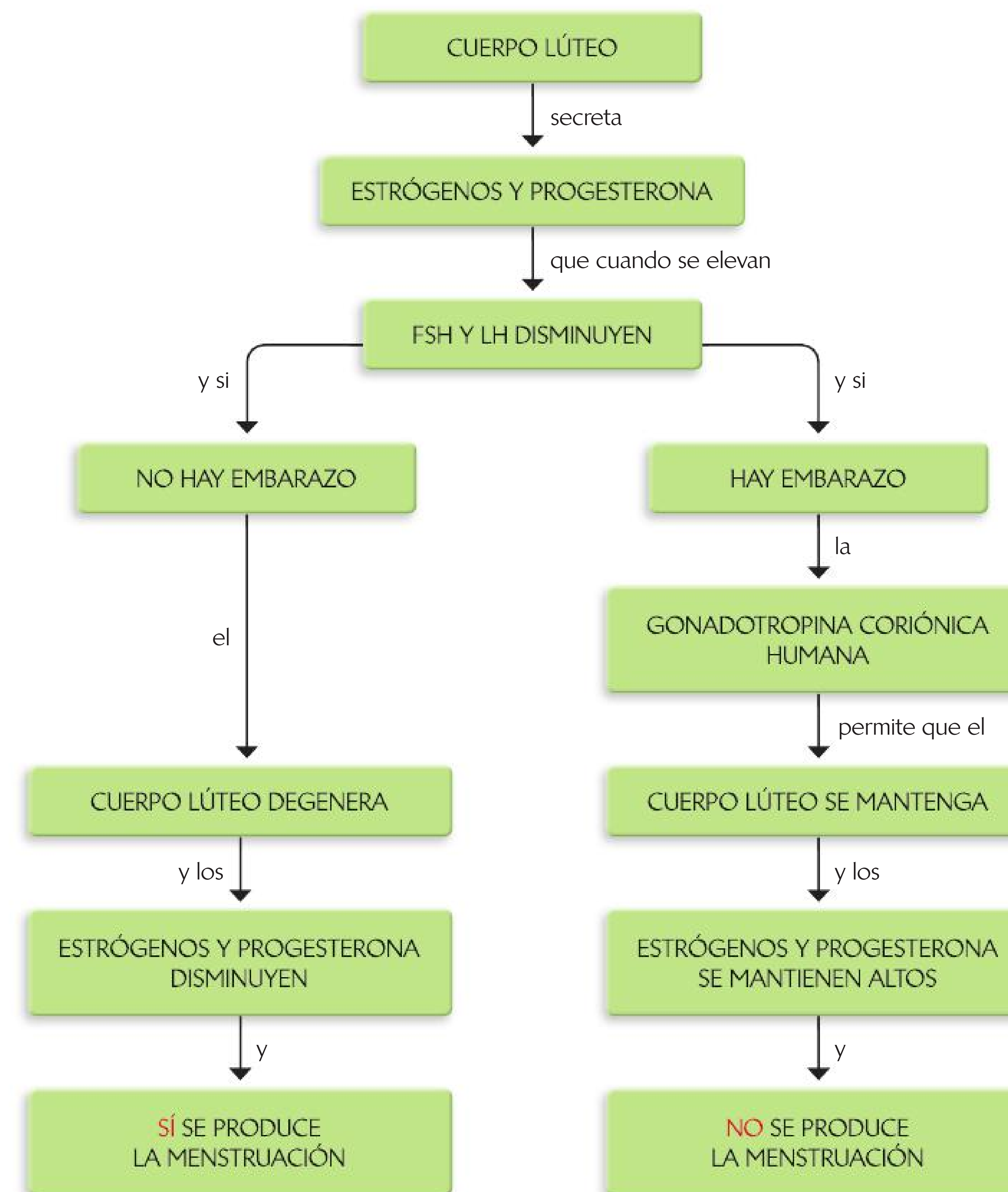


Figura 4-19. Evolución del cuerpo lúteo, con y sin embarazo

ovocito. Durante el ciclo sexual de la mujer, también atraviesan una serie de cambios en respuesta a las hormonas producidas por los ovarios y en relación directa con las fases del ciclo menstrual o uterino, que facilitan o impiden el paso de los espermatozoides por este segmento.

En la fase proliferativa del endometrio, y en respuesta a los estrógenos producidos por los ovarios, aumenta la concentración de cloruro de sodio en el moco secretado por las glándulas del cuello uterino. En los días cercanos a la ovulación, el cuello se ensancha por acción de los estrógenos y el moco cervical se hace filante (forma hilos), fluido (poco viscoso) y transparente (**Figura 4-20A**), que lo hace permeable al paso de los espermatozoides; la elevada concentración de moco cervical permite que este cristalice "en helecho" cuando se seca.

Durante la fase secretora del endometrio, la progesterona producida por el cuerpo lúteo provoca que el cuello uterino se haga más pequeño y el moco cervical sea no filante (no forma hilos), denso (muy viscoso) y opaco (**Figura 4-20B**), características que lo hacen poco permeable al paso de los espermatozoides; cuando se seca, no cristaliza "en helecho".

Cambios en el epitelio vaginal

El epitelio de la vagina también sufre cambios en respuesta a las hormonas producidas por los ovarios y en relación directa con las fases del ciclo menstrual o uterino, que si bien no participan en el proceso de la fertilización, es importante conocerlos ya que son indicadores de la fase en la que se encuentra el endometrio y que pueden ser fácilmente demostrados mediante un frotis vaginal.

Al inicio de la fase proliferativa del endometrio, por acción de los estrógenos, en el frotis vaginal se ven células de descamación poligonales, planas y basófilas, con la cromatina del núcleo en grumos finos; se ven bacilos y escasos neutrófilos. Al final de la fase proliferativa, las células se vuelven acidófilas y disminuyen los bacilos y leucocitos. Durante la ovulación se observan células acidófilas poligonales, muy grandes y queratinizadas, con núcleo pequeño y picnótico.

En la fase secretora del endometrio, por la acción de la progesterona y los estrógenos, las células se vuelven basófilas, con gránulos citoplasmáticos y bordes plegados, así como núcleos grandes y ovalados; pueden verse también algunas células acidófilas y un aumento progresivo de bacilos y leucocitos. Durante la fase

premenstrual y menstrual se observan células basófilas y acidófilas con bordes más plegados, formando cúmulos, así como bacilos y leucocitos abundantes, moco y restos celulares.

REGULACIÓN MOLECULAR

Espermatogénesis

Una vía central de señalización para la autorrenovación y diferenciación de las células espermatogénicas es la mTORC1. La proteína mTOR1 es una serina/treonina-cinasa que regula una gran variedad de procesos como el crecimiento, la proliferación, la motilidad, la transcripción y la traducción. El aumento de las concentraciones de mTOR1 en las espermatogonias es necesario para su diferenciación a través de la activación de la transcripción de genes como *Kit* y *Sohlh1/2*. La inhibición de mTORC1 bloquea la diferenciación de las espermatogonias y su acumulación; por el contrario, la sobreexpresión de mTORC1 incrementa la diferenciación de las espermatogonias disminuyendo su autorrenovación y, por consiguiente, su pérdida.

Ovogénesis

El inicio de la activación del crecimiento de los folículos primordiales, para transformarse en primarios, está regulado por la vía de señalización PI3K (fosfatidilinisitol-3-cinasa) localizada en el ovocito, que se activa por factores de crecimiento como el factor de células madre (SCF, *stem cell factor*) secretado por las células foliculares del folículo primordial y también por la proteína mTORC1 expresada en el ovocito. Otros factores estimulantes son las proteínas morfogenéticas del hueso (BMP, *bone morphogenetic proteins*) 4 y 7 y el factor de crecimiento fibroblástico β (FGF-β, *fibroblast growth factor β*), que se expresan en el ovocito, y el factor inhibitorio de la leucemia (LIF, *leukemia inhibitory factor*), secretado por las células foliculares. Por otro lado, la inhibición del crecimiento de los folículos primordiales está regulado por fosfatasa y tensín-fosfatasa (PTEN) y el factor de transcripción *fork-head box* O3 (FOXO3a), que se expresan en el ovocito, y hormona antimülleriana (AMH, *anti-müllerian hormone*), secretada por las células foliculares, que reduce la sensibilidad a FSH y FGF-β.

Para el paso de folículo primario a secundario son esenciales la expresión, en el ovocito, del GDF-9 y la BMP-15. La proteína dimérica activina, secretada por las células de la granulosa, estimula la proliferación de las células de la granulosa y su sensibilidad al estímulo de la FSH. La AMH inhibe el paso del folículo primario a secundario, ya que disminuye su sensibilidad a FSH.

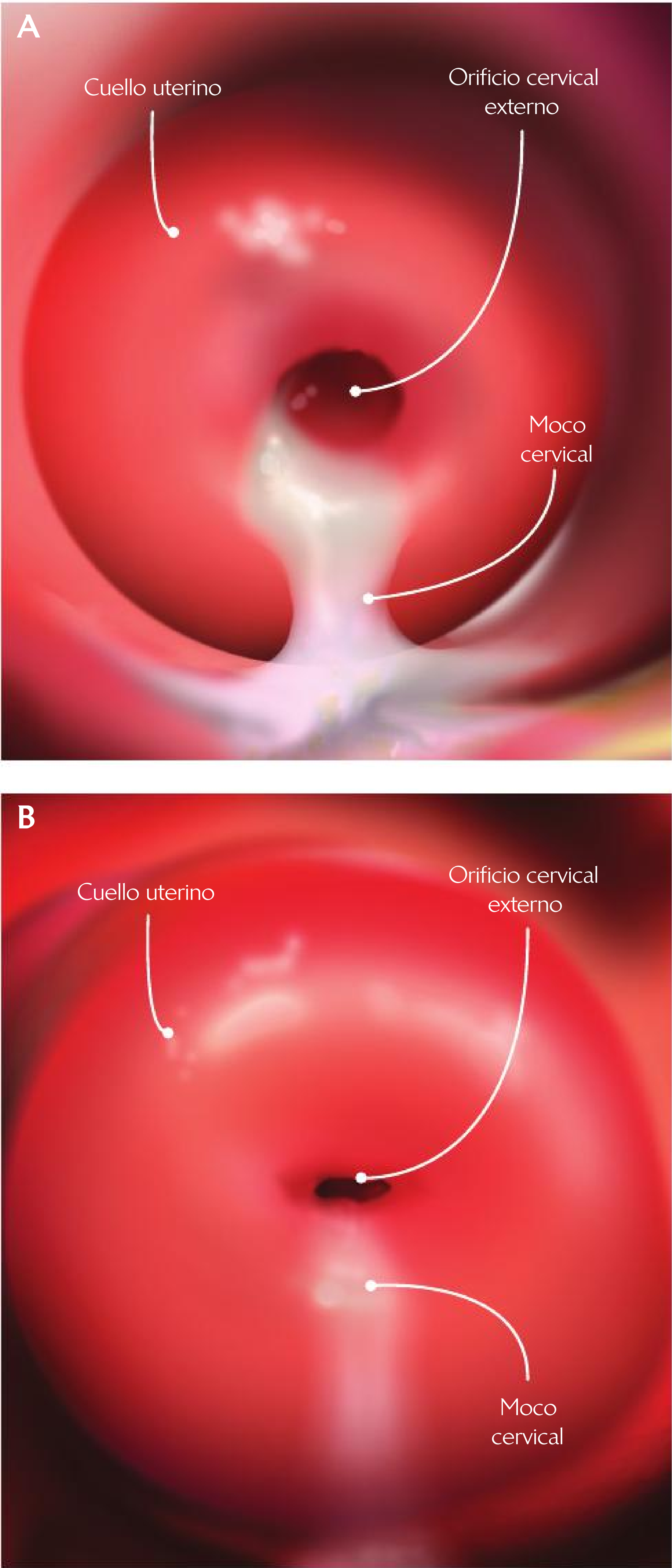


Figura 4-20. Cuello uterino. **A.** Características del cuello uterino y del moco cervical entre los días 12 y 16 del ciclo sexual femenino (alrededor de la ovulación). **B.** Características del cuello uterino y del moco cervical antes del día 12 y después del día 16 del ciclo sexual

RESUMEN

- La gametogénesis es el proceso mediante el cual se desarrollan los gametos masculino y femenino.
- Tanto en el hombre como en la mujer, la gametogénesis se inicia con la formación de las células germinales primordiales, las cuales migran desde el saco vitelino hasta las gónadas en desarrollo durante la cuarta y quinta semana.
- La gametogénesis en el hombre recibe el nombre de *espermatogénesis* y ocurre en los túbulos seminíferos de los testículos, a partir de la pubertad y durante toda la vida del individuo. En ese lugar, las espermatogonias primitivas se dividen múltiples veces por mitosis hasta dar lugar a los espermatocitos primarios, a partir de los cuales, y por la primera división meiótica, se forman los espermatocitos secundarios; estos a su vez experimentan la segunda división meiótica y dan origen a las espermátides, que por el proceso de espermiogénesis se transforman en espermatozoides. Todo este proceso está regulado por hormonas secretadas en el hipotálamo, la adenohipófisis y el propio testículo.
- La gametogénesis en la mujer recibe el nombre de *ovogénesis* y ocurre en los ovarios. Este proceso se inicia desde la vida prenatal, cuando las ovogonias se transforman en ovocitos primarios al rodearse de las células foliculares, y en conjunto forman un folículo primordial y posteriormente un folículo primario. Se reanuda su desarrollo hasta la etapa de la pubertad, a partir de la cual, en períodos cíclicos de 28-30 días, entran en maduración varios folículos con su correspondiente ovocito para dar lugar a un folículo y a un ovocito secundarios. Finalmente, el folículo se transforma en un folículo terciario o maduro, que aproximadamente a los 14 días del ciclo libera al ovocito, el cual es capturado por las fimbrias de las tubas uterinas y es transportado a su interior. El folículo vacío se transforma en el cuerpo lúteo y finalmente en el cuerpo *albicans*. Como en el varón, todo este proceso está regulado por las hormonas secretadas por el hipotálamo, la adenohipófisis y el ovario mismo.

AUTOEVALUACIÓN

Visita el sitio web complementario para resolver las siguientes preguntas:

( ) **1.** La barrera hematotesticular es importante porque impide:
- a. La liberación de los espermatozoides
- b. El flujo sanguíneo al interior de los túbulos
- c. La fagocitosis de los cuerpos residuales
- d. El rechazo inmunitario de los espermatozoides

( ) **2.** El primer tipo de células espermatogénicas con dotación haploide son:
- a. Las espermatogonias B
- b. Los espermatocitos primarios
- c. Los espermatocitos secundarios
- d. Los espermatozoides

( ) **3.** Es el organelo que formará el acrosoma:
- a. Mitocondria
- b. Centriolo proximal
- c. Núcleo
- d. Retículo de Golgi

( ) **4.** Corresponde a una vitalidad nula o deficiente de los espermatozoides por una disminución de la L-carnitina y la fructosa en el líquido seminal:
- a. Oligozoospermia
- b. Teratozoospermia
- c. Azoospermia
- d. Astenozoospermia

( ) **5.** Son células espermatogénicas que se dividen por mitosis:
- a. Espermatogonia
- b. Espermatocito primario
- c. Espermatocito secundario
- d. Espermátide

( ) **6.** Es la hormona que impide que se degenere el cuerpo lúteo durante el embarazo:
- a. Gonadotropina coriónica humana (hCG)
- b. Hormona luteinizante (LH)
- c. Estradiol
- d. Progesterona

( ) **7.** La estructura formada por un ovocito primario, zona pelúcida, células de la granulosa con varios espacios antrales, teca interna y teca externa se denomina *folículo*:
- a. Primordial
- b. Primario multilaminar
- c. Secundario
- d. Maduro

( ) **8.** En una mujer cuyo ciclo menstrual ocurre regularmente cada 40 días, la ovulación ocurre el día:
- a. 14
- b. 18
- c. 23
- d. 26

( ) **9.** Durante la fase lútea del ciclo ovárico se incrementa la temperatura corporal basal de la mujer al aumentar la concentración de:
- a. Hormona foliculoestimulante
- b. Progesterona
- c. Estrógenos
- d. Hormona luteinizante

( ) **10.** ¿Cuál de las siguientes aseveraciones es correcta con relación al ciclo menstrual:
- a. El movimiento ciliar en las tubas uterinas aumenta por estímulo estrogénico
- b. El moco cervical es abundante y transparente por acción de la progesterona
- c. Durante la fase secretora del ciclo uterino se regenera la capa funcional
- d. El cuerpo lúteo promueve la disminución de la temperatura basal

 VISITA EL SITIO WEB Y ENCONTRARÁS:

- Figuras
- Embriofetoteca
- Enlaces de interés
- Lecturas recomendadas

CAPÍTULO 5

PROCESOS BÁSICOS DEL DESARROLLO

Isabel García Peláez
Manuel Arteaga Martínez

OBJETIVOS

- Conocer los procesos implicados en el desarrollo para comprender los eventos que participan en la embriogénesis y el desarrollo fetal.
- Identificar y analizar los procesos del desarrollo para integrarlos en la morfogénesis.

INTRODUCCIÓN

Durante el desarrollo prenatal a partir de una célula, el cigoto, se forma un organismo multicelular complejo con una anatomía particular que incluye un conjunto de órganos y estructuras formados por células especializadas que cumplen diferentes funciones.

Los mecanismos por los que, a partir del cigoto, se forma un organismo multicelular con una anatomía particular son los llamados *procesos del desarrollo*, los cuales son el crecimiento, la diferenciación celular y la morfogénesis. La *morfogénesis* es la formación de tejidos, órganos y estructuras que dan la forma final del organismo, y en esta, además de los procesos de diferenciación y crecimiento, se incluyen el cambio en la forma celular, la muerte celular, el movimiento celular y la afinidad celular diferencial, que les confiere a las células la posibilidad de unirse de forma selectiva.

Un desafío particular en el análisis de la morfogénesis del embrión es la íntima interacción entre la morfogénesis y el destino celular específico, la diferenciación, la división, la muerte y la migración. Mientras que la división, muerte y migración celulares crean nuevas interfases entre las células, el destino celular y la diferenciación celular afectan directamente a las características moleculares y las uniones específicas entre las células. Además, los cambios en las interfases pueden tener efectos profundos en la diferenciación, por lo que los procesos del desarrollo interactúan dinámicamente durante la morfogénesis. A continuación se tratan los principales procesos del desarrollo.

CRECIMIENTO

El crecimiento da lugar al aumento en el tamaño, la configuración de la morfología y el cambio en las proporciones anatómicas.

El *crecimiento* es un proceso por el que se incrementa el tamaño de un tejido, órgano o estructura como resultado del aumento en:

- El número de células, por proliferación celular mediante la división controlada de las células.
- El tamaño de las células, que se produce durante la fase G1 del ciclo celular. En esta fase, las células, que acaban de dividirse, aumentan de tamaño porque hay incremento de sus componentes, como moléculas y organelos.
- Los componentes extracelulares que son secretados por las células.

Estos patrones de crecimiento se pueden combinar y también presentarse en una determinada región o dirección.

Durante el desarrollo embrionario, las diferentes estructuras y regiones del cuerpo crecen a distinta velocidad, lo cual se denomina *crecimiento alométrico*, y así el embrión va modelando su morfología externa e interna a la vez que aumenta su tamaño. En la etapa fetal y posnatal, el crecimiento continúa siendo alométrico, y es por esto que las proporciones corporales cambian con la edad (**Figura 5-1**).

DIFERENCIACIÓN CELULAR

La *diferenciación celular* es el proceso por el que se desarrollan diferentes tipos celulares, como un eritrocito, una neurona, una célula muscular, etcétera, y se efectúa mediante la expresión de genes específicos.

El inicio del desarrollo comienza con una única célula denominada *cigoto*, como resultado de la fertilización del ovocito por el espermatozoide. A partir del cigoto, por la diferenciación, se originan todos los distintos tipos celulares del organismo con diferente morfología y función. En la diferenciación se expresan genes específicos que dan como resultado proteínas específicas que dan lugar a un cambio en la forma y la función de la célula (**Figura 5-2**).

Especificación de la diferenciación

Los cambios en la forma y función celular van precedidos por un proceso que compromete a la célula a su destino de diferenciación final, lo cual está determinado por la regulación irreversible en la expresión de sus genes. En los vertebrados, el destino de la diferenciación está especificado por las interacciones de las células, sus posiciones relativas y las cantidades específicas de moléculas secretadas por otras células, que se denominan *morfógenos*. Este tipo de especificación es condicional, es decir, el destino de una célula depende de las condiciones en las que se encuentre; también es regulativa, ya que puede cambiar para poder compensar pérdidas, como sucede en la formación de los gemelos idénticos, que se producen en etapas tempranas del desarrollo, cuando las células de un embrión se separan en dos grupos y cada grupo celular es capaz de formar un embrión completo.

Células madre

Uno de los principios derivados de la especificación condicional es el concepto de las células madre. Las *células madre* son aquellas que se dividen indefinidamente para generar más células madre semejantes y también otras células que se pueden especializar. Las células madre son primordiales para las poblaciones celulares que sobreviven períodos largos y que tienen que ser renovadas. Los diferentes tipos de células madre son:

- **Células madre totipotenciales.** Son capaces de generar todas las estructuras de un embrión y sus anexos, como el cigoto y los blastómeros.
- **Células madre pluripotenciales.** Son capaces de diferenciarse en ectodermo, mesodermo y endodermo, es decir, en las células del embrión, pero no en las de los anexos. Estas células son las del embrioblasto del blastocisto.

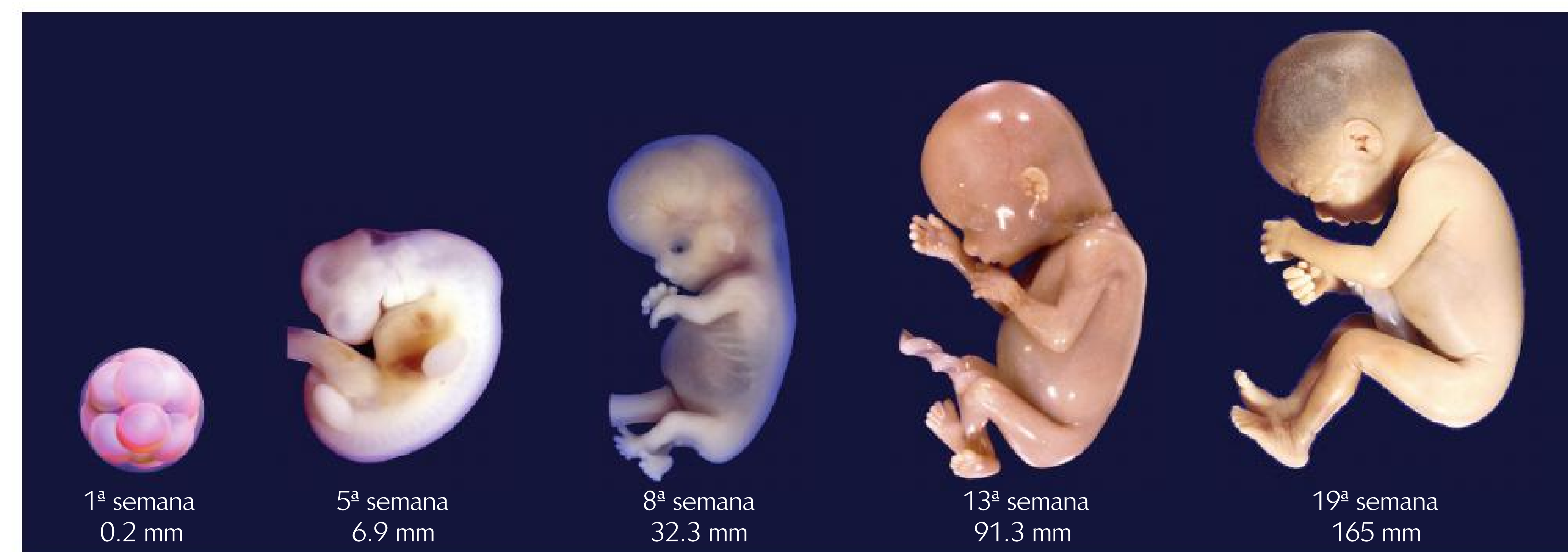


Figura 5-1. Cambios en el tamaño, la forma y las proporciones del embrión/feto durante la etapa embrionaria y fetal

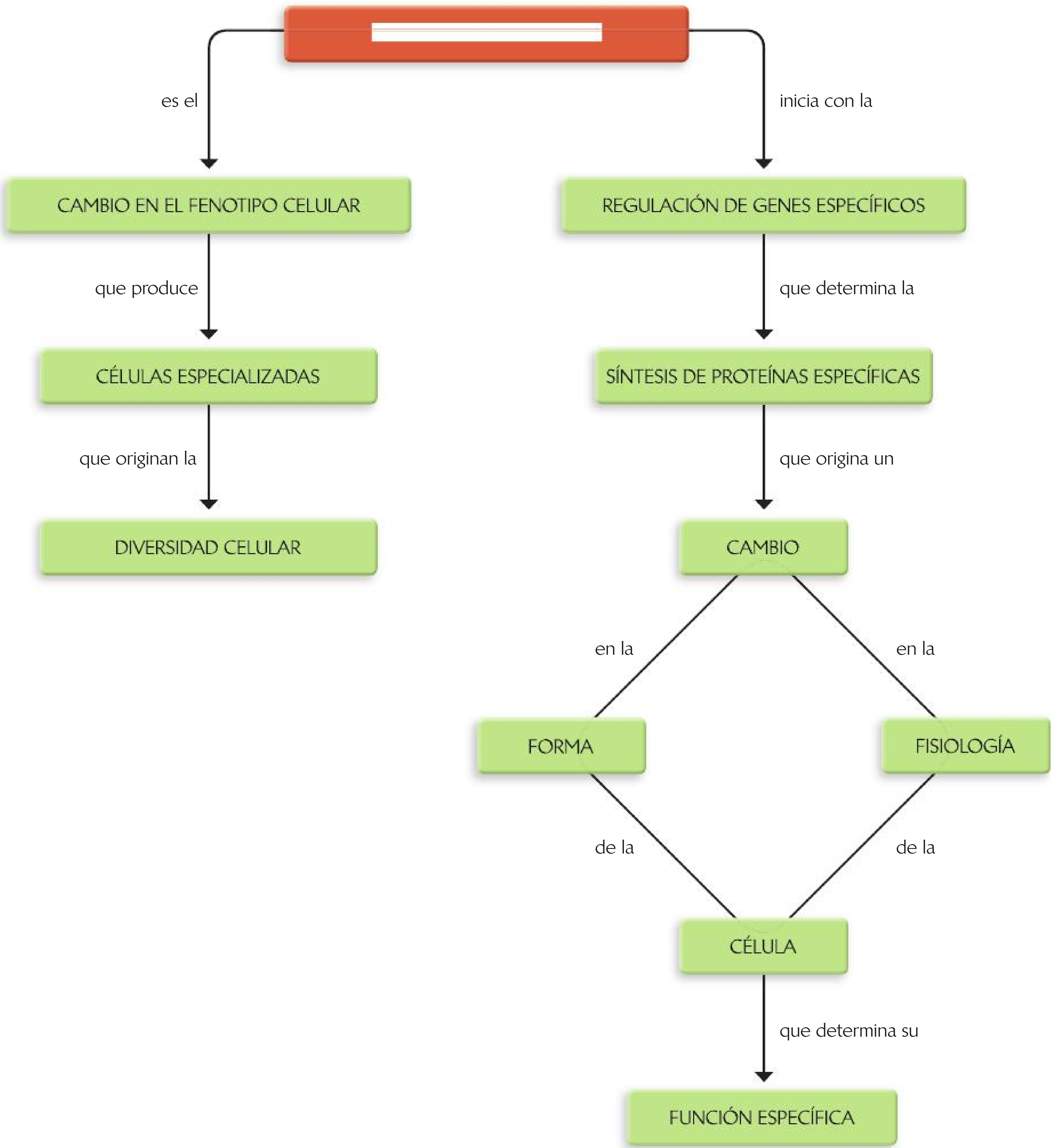


Figura 5-2. Mapa conceptual de la diferenciación celular

- **Células madre multipotenciales o comprometidas.** Son capaces de diferenciarse en una determinada población celular, como las células mesenquimatosas, que se diferencian en fibroblastos, adipocitos, condrocitos, osteocitos, miocitos, etcétera.

La restricción del potencial de diferenciación de las células madre es progresiva y está determinada por su entorno. Una vez que las células están comprometidas, no cambian su destino final de diferenciación. Las células ***progenitoras*** o ***precursoras*** **no son células madre, ya que sus divisiones no dan** células progenitoras similares, sino células que continúan su diferenciación.

CAMBIOS EN LA FORMA CELULAR

El cambio en la forma de las células las capacita para su migración o para la formación de surcos, tubos, vesículas y otras estructuras.

La forma de las células es el resultado del equilibrio entre las fuerzas intrínsecas del citoplasma sobre la membrana celular y las fuerzas extrínsecas del medio extracelular. Las fuerzas intrínsecas se generan por la presión osmótica y la disposición del citoesqueleto, mientras que las fuerzas extrínsecas son consecuencia de las uniones entre las células o de las uniones de las células con la matriz extracelular.

En la morfogénesis se ha podido determinar que los cambios en la forma de las células están implicados en la migración de células de forma individual o en grupos. Para la migración celular individual, la célula cambia su forma y emite procesos o prolongaciones celulares como filopodios y lamelopodios, que le permiten avanzar por las matrices extracelulares. En la migración de células en grupo, las células permanecen unidas, y por los cambios en la forma de las células se desplazan o se forman surcos, vesículas o tubos.

MUERTE CELULAR PROGRAMADA

La muerte celular programada es un proceso que contribuye a la eliminación de órganos y tejidos transitorios, a la remodelación de órganos o estructuras y al control del número de células en tejidos específicos.

Las dos formas de muerte celular programada que se observan en el desarrollo son la muerte celular por apoptosis y la muerte celular por autofagia (**Figura 5-3**).

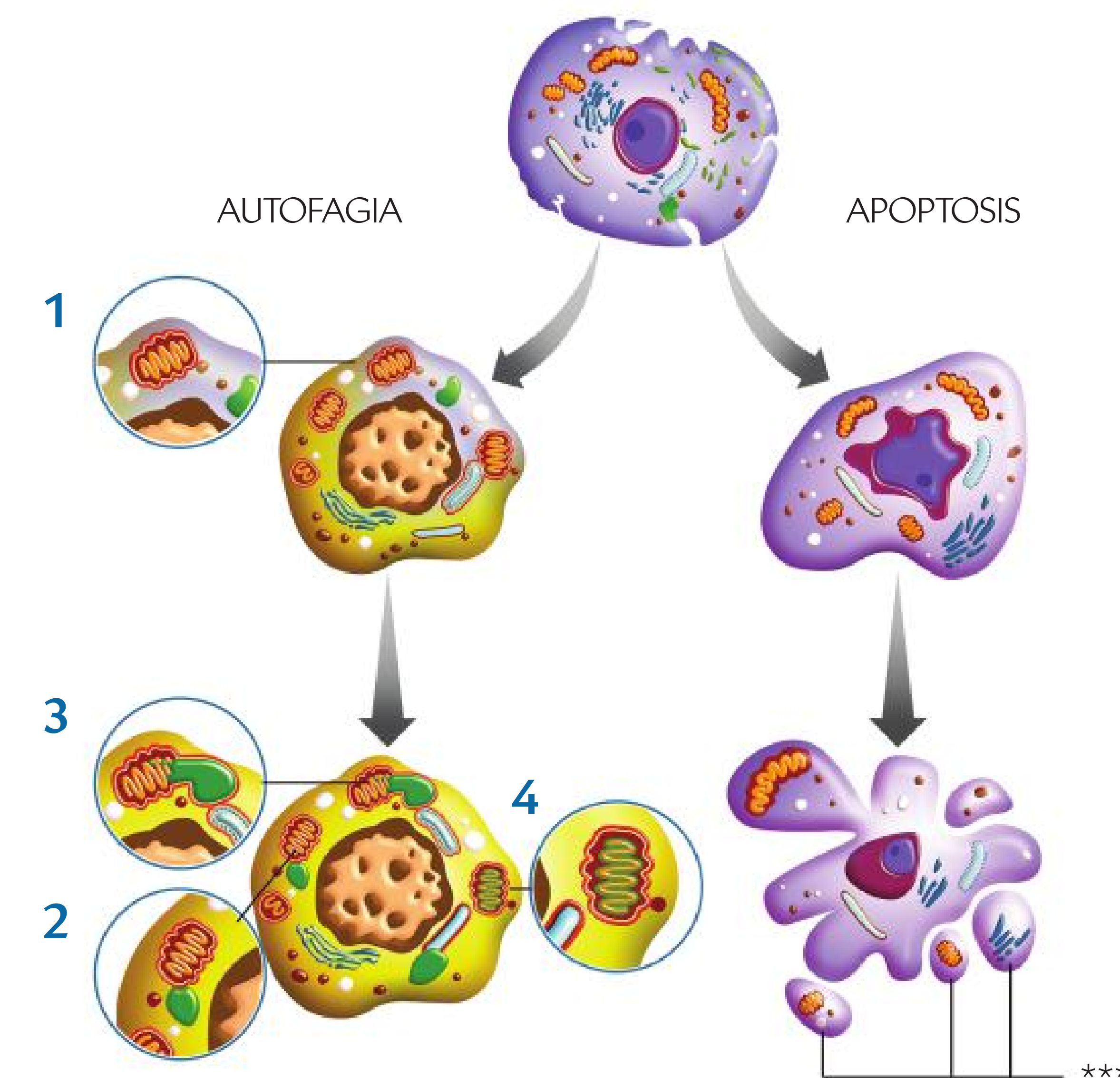


Figura 5-3. Tipos de muerte celular programada: autofagia y apoptosis. **1.** Organelo rodeado por una membrana (autofagosoma). **2.** Fusión del autofagosoma con un lisosoma. **3.** El lisosoma vierte las enzimas hidrolíticas en el autofagosoma. **4.** Degradación del contenido del orgánulo en el autofagosoma por las enzimas hidrolíticas. *** Cuerpos apoptóticos

Apoptosis

En la apoptosis, también denominada ***muerte celular programada tipo I***, **los cambios morfológicos que se observan** en las células son su disminución de tamaño, la condensación del citoplasma, la condensación marginal de la cromatina, la integridad de los organelos que permanecen intactos, ya que no hay autólisis, y finalmente la fragmentación celular sin desintegración de la membrana. Los fragmentos celulares o cuerpos apoptóticos son eliminados por células fagocíticas. A nivel molecular, en la apoptosis se activan las caspasas, que son proteasas que activan enzimas que degradan el DNA, elementos del citoesqueleto y otros sustratos celulares que llevan a la célula a morir y fragmentarse.

Autofagia

En la autofagia, también denominada ***muerte celular programada tipo II***, **se forman autofagosomas, que son estructuras** membranosas que envuelven organelos, por lo que, morfológicamente, se observan en el citoplasma celular como vesículas de diferentes tamaños. Los autofagosomas se fusionan con los lisosomas y las enzimas lisosómicas y degradan los organelos. La autofagia es importante para mantener a la célula saludable, ya que así se eliminan organelos dañados o envejecidos y permite la supervivencia de la célula en condiciones adversas, pero también puede llevar a la célula, de forma regulada, a la muerte, considerándose así como otro de los mecanismos de muerte celular programada. De la regulación molecular de la autofagia se sabe que hay un grupo de genes llamados *ATG* (de ***autophagy-related genes***) **que regulan este proceso, pero no se sabe cómo** la autofagia puede llevar a la muerte de la célula. Se piensa que la activación de los lisosomas actúa en paralelo con las caspasas, llevando a la célula a su destrucción final.

MOVIMIENTO CELULAR

El movimiento de las células durante el desarrollo es fundamental para establecer la arquitectura del embrión. Durante el desarrollo embrionario se realizan dos tipos diferentes de movimiento celular: la migración celular en grupo y la migración celular individual.

Durante la morfogénesis hay grandes reorganizaciones celulares para producir tejidos, órganos y estructuras. En el desarrollo de los órganos se incorporan células que tienen que desplazarse desde su origen hasta su ubicación definitiva. Un ejemplo son las células germinales, aquellas que se diferencian en el ovocito o el espermatozoide, que migran desde el saco vitelino y se introducen en el embrión hasta alcanzar las gónadas en desarrollo. Los dos tipos de movimiento que se observan en el desarrollo son la migración de células unidas que forman grupos celulares y la migración de células de forma individual.

Migración celular en grupo

La migración celular ***en grupo*** consiste en el desplazamiento de células unidas que forman un tejido, el cual se mueve de

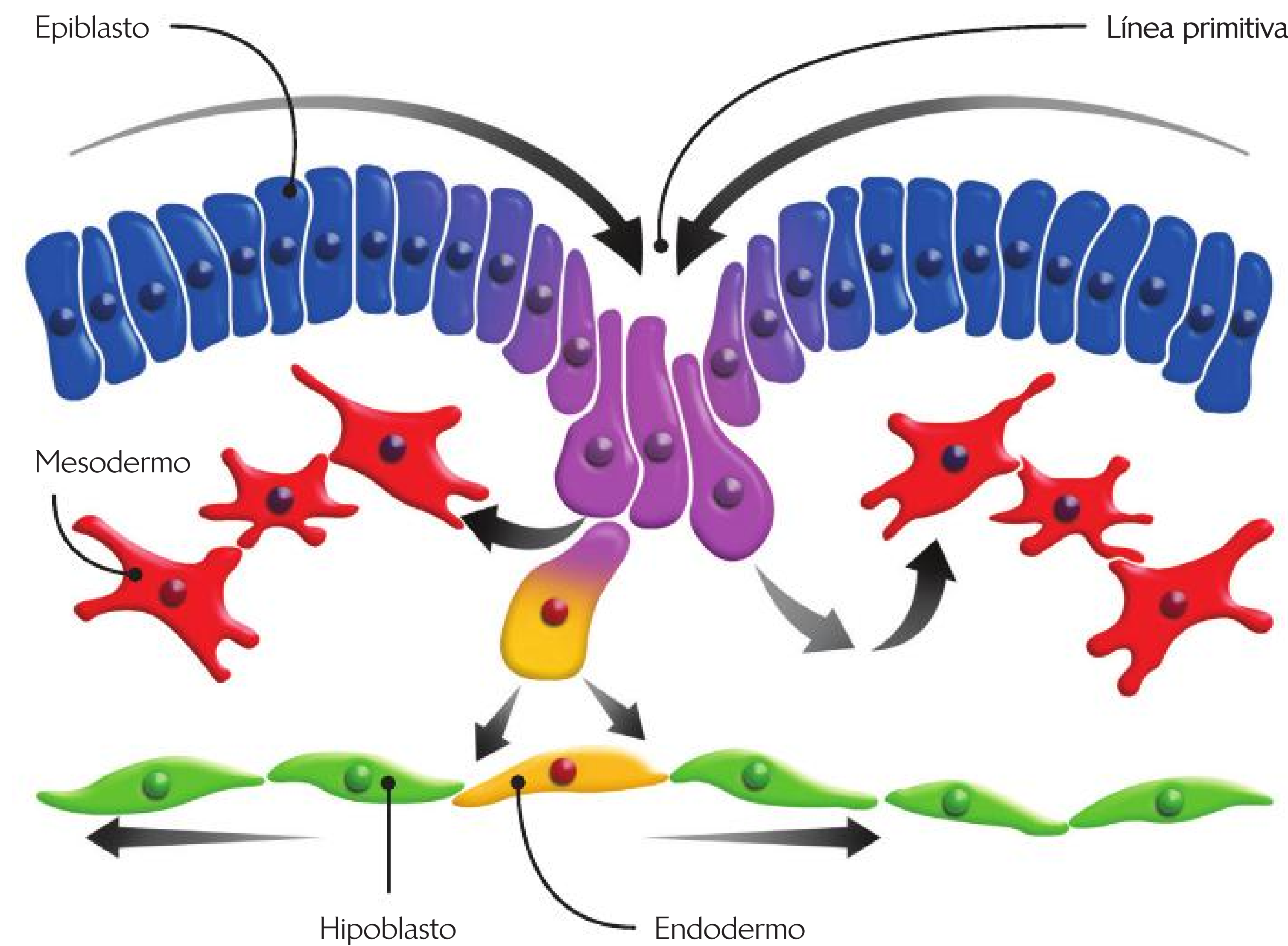


Figura 5-4. Proceso de gastrulación en el que se ilustra el desplazamiento del epiblasto hacia la línea primitiva para formar el mesodermo y el endodermo

manera coordinada, ya que estas células mantienen sus uniones celulares durante el movimiento. Un ejemplo de este tipo de movimiento es el que se produce durante la gastrulación, en la que las células de epiblasto, que están unidas formando un epitelio, se desplazan hacia la línea primitiva situada en el centro del embrión. Las células del epiblasto se introducen entre este y el hipoblasto para formar el mesodermo y el endodermo (**Figura 5-4**). Se ha demostrado que la expresión del factor de crecimiento Nodal en el epiblasto regula su desplazamiento, ya que cuando muta el gen *Nodal*, se altera la línea primitiva y hay una reducción en la formación del mesodermo.

Migración celular individual

La migración celular *individual* requiere la pérdida de contactos intercelulares, ya que las células migran de forma independiente a través de la matriz extracelular. La migración es un mecanismo conservado evolutivamente que participa en diferentes acontecimientos de la morfogénesis. Un ejemplo ilustrativo es la migración de las células de la cresta neural. Estas células se desprenden del tubo neural y siguen diferentes vías de migración, diferenciándose en distintas líneas y estructuras celulares.

La migración se inicia cuando las células individuales reciben señales que dirigen una maquinaria molecular compleja que induce a las células a reorganizarse internamente para desplazarse y que este desplazamiento sea en la dirección correcta; por lo tanto, en la migración celular hay que considerar la locomoción celular, que es la forma en la que la célula se mueve, y la dirección de migración celular, que es la manera en la que la célula se orienta en su movimiento.

Locomoción celular

La locomoción celular es un proceso cíclico que incluye cuatro pasos (**Figura 5-5**):

1. **Polarización.** Es un proceso complejo y regulado por el que, en la célula, en función de la dirección de la migración, se determina cuál va a ser su borde anterior, o frontal, y cuál va a ser su borde posterior. Para esto la célula reorganiza su citoplasma mediante el movimiento de organelos dirigidos por los microtúbulos y la reorganización de otros elementos del citoesqueleto como la actina y la miosina II, que son los motores fundamentales para el desplazamiento.
2. **Protrusión.** Es la formación de procesos o prolongaciones celulares al frente de la célula. Las prolongaciones pueden ser lamelopodios o filopodios. Estas prolongaciones se forman por la polimerización de los filamentos de actina que se extienden hacia el frente de la célula y que hacen que la membrana protruya, formándose así las prolongaciones.
3. **Adhesión.** Una vez que se ha formado la prolongación celular, esta se adhiere al sustrato, matriz extracelular, para poderse impulsar. La unión se realiza a través de las integrinas, proteínas de la membrana celular, que a su vez están unidas en el citoplasma a la actina y en la matriz extracelular a distintas moléculas como la fibronectina o la laminina. La interacción de la actina con la miosina forma haces paralelos contráctiles que desempeñan un papel importante en la creación y el mantenimiento de las fuerzas de tracción que permiten a la célula unirse e impulsarse sobre el sustrato.
4. **Retracción del borde posterior.** A medida que la célula se mueve hacia adelante, el borde posterior debe perder su

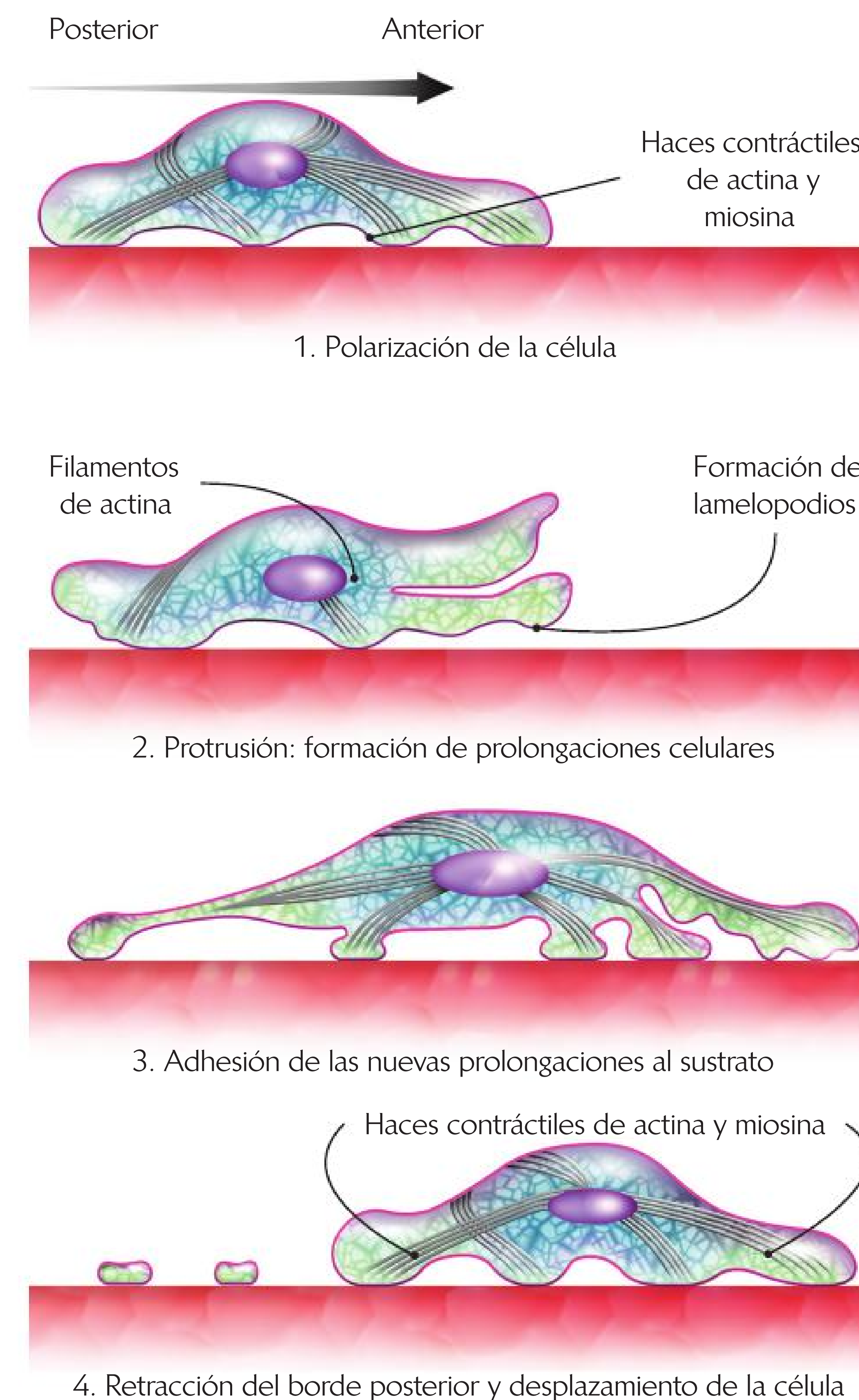


Figura 5-5. Pasos de la locomoción celular

contacto con el sustrato y retraerse para que la célula pueda avanzar. La retracción se efectúa por la fuerza ejercida por la interacción de la actina con la miosina. Una vez que la célula se retrae, vuelve a emitir una nueva prolongación volviendo a repetir los pasos del ciclo.

Dirección de la migración celular

En la migración, las células se desplazan siguiendo una trayectoria determinada hasta llegar a su destino definitivo. Para la orientación de las células se han descrito diferentes mecanismos, a saber (**Figura 5-6**):

- **Quimiotaxis.** Las células migran siguiendo un gradiente de concentración de una molécula que es secretada por otras células que las guían.
- **Galvanotaxis.** Las células migran guiadas por campos electromagnéticos que se establecen durante el desarrollo.
- **Guía por contacto.** Las células migran guiadas por las características físicas del sustrato, como la disposición de los elementos fibrilares de la matriz extracelular.
- **Inhibición por contacto.** Las células orientan su dirección por la imposibilidad de establecer uniones con determinadas células, por lo que se alejan y reorientan su dirección.
- **Afinidad diferencial por el sustrato.** Las células migran por un determinado camino porque en este trayecto hay, en la matriz extracelular, moléculas a las que la célula se puede unir para poderse desplazar. Las células pueden migrar por matrices en las que hay fibronectina o laminina y no en las que hay sulfato de condroitina.

Movimientos morfogenéticos

Los movimientos morfogenéticos son los patrones típicos de desplazamiento de los grupos específicos de células que migran:

- **Invaginación.** Hundimiento de un grupo de células que penetran en otro tejido o en la luz de una estructura para formar el esbozo de un tejido. Por ejemplo: el movimiento que sufre el tejido de la lente (cristalino) a partir del ectodermo superficial hacia la cavidad de la copa óptica (**Figura 5-7A**).
- **Evaginación.** Formación de una saliente a partir de un grupo de células que se proyectan hacia el exterior de una estructura u órgano. Por ejemplo: la formación de las vesículas ópticas (**Figura 5-7B**).
- **Convergencia.** Migración de las células para reunirse en un sitio determinado (**Figura 5-7C**).
- **Divergencia.** Migración de las células alejándose de un punto determinado para dispersarse o reunirse en otro (**Figura 5-7C**). Por ejemplo: los movimientos celulares durante la gastrulación.
- **Cavitación.** Formación de un espacio entre las células que en principio formaban estructuras sólidas. Por ejemplo: la formación de la cavidad amniótica primitiva (**Figura 5-7D**).
- **Delaminación.** Un grupo sólido de células se reacomoda para formar hojas o láminas separadas por un espacio o cavidad. Por ejemplo: la delaminación del mesodermo lateral (**Figura 5-7E**).

! ALTERACIONES EN LA MIGRACIÓN CELULAR

El síndrome de microdeleción 22q11.2 es causado por una pérdida de material genético en el brazo largo del cromosoma 22. Tiene una incidencia de 1 caso por cada 4000-6000 recién nacidos y no existen diferencias en cuanto a etnia o sexo. Engloba una serie de síndromes descritos previamente en los que se ha identificado esta etiología común, como son los síndromes de DiGeorge, velocardiofacial o de Shprintzen, la anomalía facioconotruncal y el síndrome cardiofacial de Cayler. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son malformaciones cardíacas, microcefalia y facies característica: pabellones auriculares pequeños, fisuras palpebrales antimongoloides y telecanto, disfunción velopalatina, con o sin paladar hendido, y labio hendido. También puede presentarse hipotiroidismo e inmunodeficiencia por hipoplasia tímica.

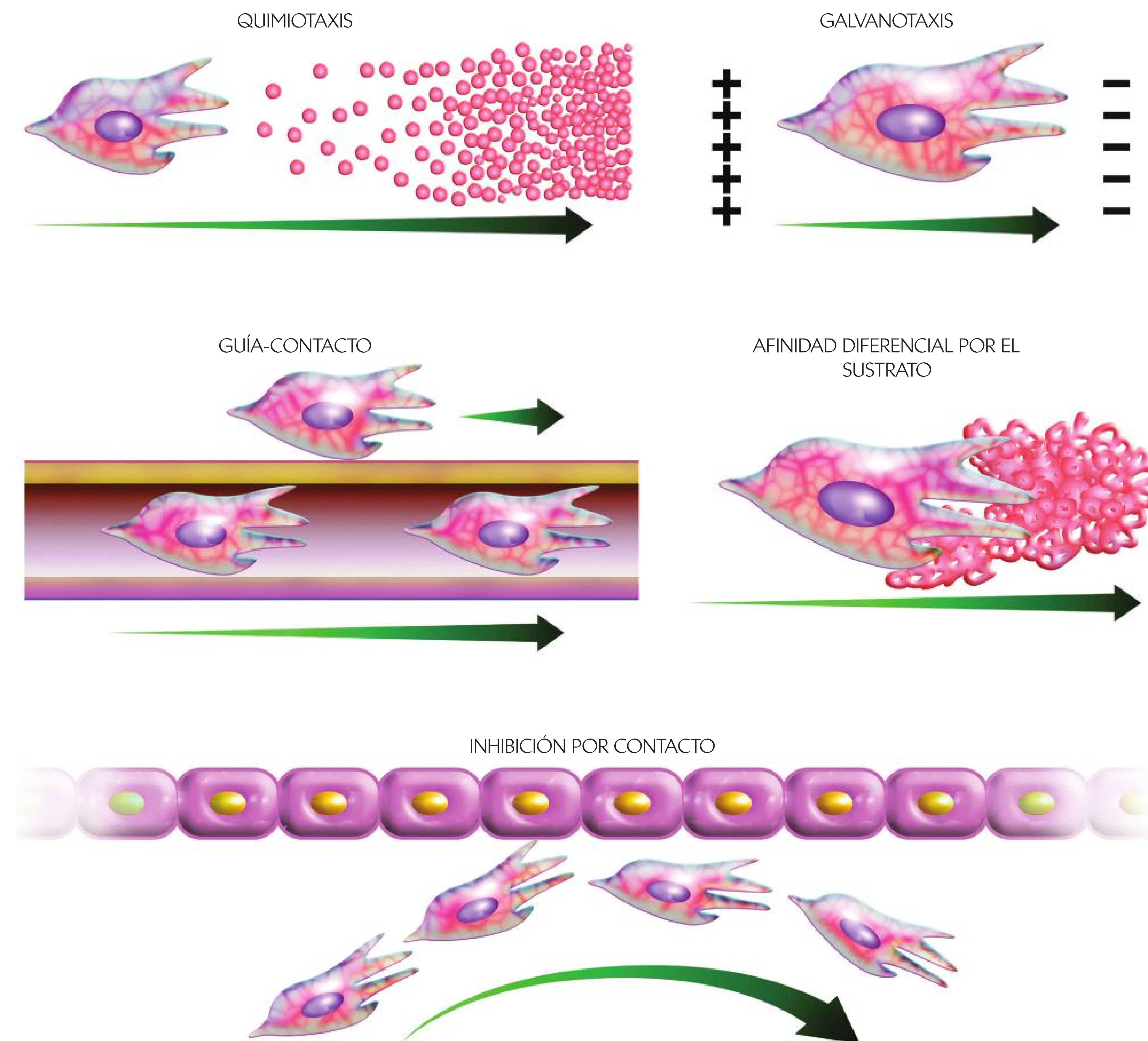


Figura 5-6. Diferentes mecanismos que regulan la dirección de la migración celular

Se ha propuesto que las células de la cresta neural craneal desempeñan un papel crítico en la patogenia de este síndrome, ya que estas migran al corazón en desarrollo y a los arcos faríngeos de los que se van a formar las estructuras y órganos afectados. La alteración en la migración o pérdida de las células de la cresta neural, así como las anomalías en su función, son un factor importante en la patogenia de las dismorfias, puesto que las células de la cresta neural craneal son un componente fundamental para el desarrollo de la cabeza, las estructuras del cuello y el corazón.

AFINIDAD CELULAR DIFERENCIAL

La afinidad celular diferencial es el reconocimiento y la unión celular específica para formar tejidos, construir órganos, reconocer el destino final en la migración celular y coordinar el crecimiento, entre otras funciones.

La morfogénesis implica la interacción entre diferentes tejidos, lo que significa la interacción entre distintas células, ya que cada tipo celular tiene en su membrana diferentes proteínas que son responsables de la unión específica de las células, lo cual determina la formación de tejidos, estructuras y órganos.

La formación del contacto entre las células se inicia como puntos individuales que se van extendiendo hasta alcanzar su configuración final. La expansión del contacto implica cambios moleculares y estructurales que determinan su tamaño, forma y resistencia finales. La fuerza que mantiene a las células unidas depende del tamaño y la adhesividad, lo cual se encuentra determinado por los complejos moleculares de unión celular y la tensión de la superficie celular generada por los elementos del citoesqueleto.

Hay diferentes moléculas involucradas en los complejos moleculares de unión celular, y las principales son las cadherinas, que son proteínas transmembrana que, al unirse a otras cadherinas semejantes situadas en la membrana de otra célula,

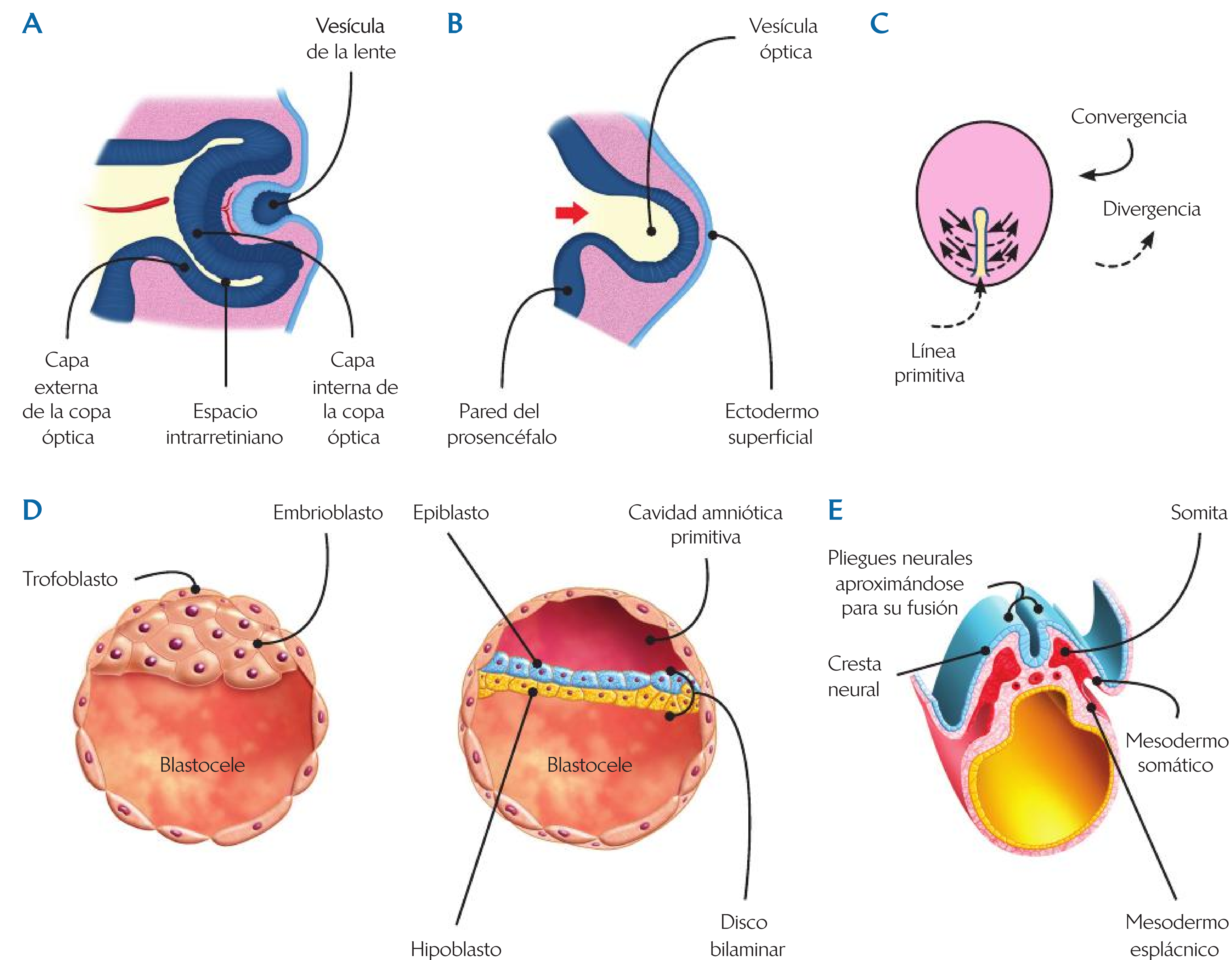


Figura 5-7. Movimientos morfogenéticos. **A.** Invaginación. En el desarrollo del ojo, la formación de la lente a partir del ectodermo superficial que se introduce en la concavidad de la copa óptica. **B.** Evaginación. También en el desarrollo del ojo, pero en etapa más temprana, la protrusión que realiza la vesícula óptica hacia el exterior. **C.** Convergencia y divergencia. Durante la gastrulación, dirección de la migración de las células en dirección medial o lateral. **D.** Cavitación. Durante el desarrollo de la blástula, la formación de la cavidad amniótica primitiva entre el epiblasto y el trofoblasto. **E.** Delaminación. Durante el proceso de segmentación del mesodermo, la separación que tiene el mesodermo lateral para formar la capa somática y esplácnica, y entre ellas el celoma intraembrionario.

hacen que las células queden unidas. Esta unión depende del calcio y tiene lugar entre cadherinas semejantes, por lo que es una unión homofílica: una célula que tenga en su membrana cadherina E se va a unir a otra célula con cadherina E, y de esta forma se establece la unión específica y diferencial. Para que la unión sea resistente, las cadherinas se unen a las cateninas, situadas en el citoplasma, y las cateninas se unen a los filamentos de actina que forman parte del citoesqueleto de la célula.

Tipos de cadherinas

Los principales tipos de cadherinas que se han identificado en el desarrollo de los mamíferos son:

- **Cadherina E.** Esta cadherina se localiza en las uniones de las células epiteliales y se expresa en los embriones de los mamíferos durante las fases tempranas desde la etapa de cigoto.
- **Cadherina P.** Se denomina *cadherina placentaria*, ya que se expresa en el trofoblasto y en las células epiteliales de la superficie del útero, y parece que es responsable de la unión del embrión al útero para su implantación y el desarrollo de la placenta.
- **Cadherina N.** Es la cadherina neural y se ha visto que, en la gastrulación, las células del epiblasto pierden la cadherina E, que las mantiene unidas, y expresan la cadherina N cuando se transforman en mesodermo. Esta cadherina se expresa también en el sistema nervioso central en desarrollo.

RESUMEN

Los procesos del desarrollo son el conjunto de mecanismos biológicos por los que, a partir de una célula, se forma un organismo multicelular con una morfología específica. Estos procesos interactúan dinámicamente durante la morfogénesis.

Los principales procesos del desarrollo son:

- El *crecimiento*, que es el aumento del tamaño por el incremento en el número de células, en el tamaño de las células o en los componentes extracelulares.
- La *diferenciación celular*, que es la formación de diferentes tipos celulares por la expresión de genes específicos. Las células se diferencian a partir de células madre con diferente potencial de diferenciación.
- El *cambio en la forma celular*, que consiste en la transformación de la morfología celular que posibilita el desplazamiento de la célula o, junto con otras células, forma surcos, vesículas, tubos, etcétera, contribuyendo así a la morfogénesis.
- La *muerte celular programada*, que es la muerte celular regulada por factores internos o externos con la que se eliminan células para la morfogénesis o para mantener el número adecuado de células en los tejidos. Los dos tipos de muerte celular programada durante el desarrollo son la apoptosis y la autofagia.
- El *movimiento celular*, que permite la migración de células en grupo o de forma individual para la formación de tejidos, órganos o estructuras. Para la migración, las células emiten prolongaciones celulares y se desplazan guiadas por diferentes mecanismos que las llevan a su destino final.
- La *afinidad celular diferencial*, que consiste en la unión celular específica que permite que determinadas células se unan para formar tejidos, estructuras u órganos. El reconocimiento y la unión específica entre las células ocurre por proteínas situadas en la membrana celular.

AUTOEVALUACIÓN

Visita el sitio web complementario para resolver las siguientes preguntas:

( ) 1. La fibronectina es una glucoproteína que participa en el mecanismo que regula la dirección de la migración celular denominado:
a. Afinidad diferencial por el sustrato
b. Galvanotaxis
c. Guía por contacto
d. Quimiotaxis

( ) 2. La locomoción celular comienza con:
a. La fijación al sustrato
b. El desplazamiento de la masa celular
c. La pérdida de contacto
d. La formación de una prolongación celular

( ) 3. Una célula madre de la masa celular interna del blastocisto se puede diferenciar en:
a. Un embrión completo y los anexos extraembrionarios
b. Cualquier tejido embrionario
c. Tejidos embrionarios derivados del hipoblasto
d. Tejidos embrionarios derivados del mesodermo

( ) 4. Una célula cuya membrana tiene cadherina N se puede unir a otra en cuya membrana tenga:
a. Cell-CAM
b. Cadherina N
c. Cadherina E
d. Cadherina P

( ) 5. Corresponde al proceso del desarrollo por el que desaparecen las membranas interdigitales para que los dedos se separen:
a. Expresión de cadherinas específicas
b. Migración celular en grupo
c. Apoptosis
d. Crecimiento alométrico

( ) 6. Una célula pluripotencial es:
a. Un blastómero de la mórula
b. Una célula de la masa celular interna del blastocisto
c. El cigoto
d. Una célula del mesodermo esplácnico

( ) 7. El reconocimiento y la unión específica entre las células del trofoblasto y el epitelio uterino es un proceso denominado:
a. Guía por contacto
b. Afinidad diferencial por el sustrato
c. Afinidad celular diferencial
d. Quimiotaxis

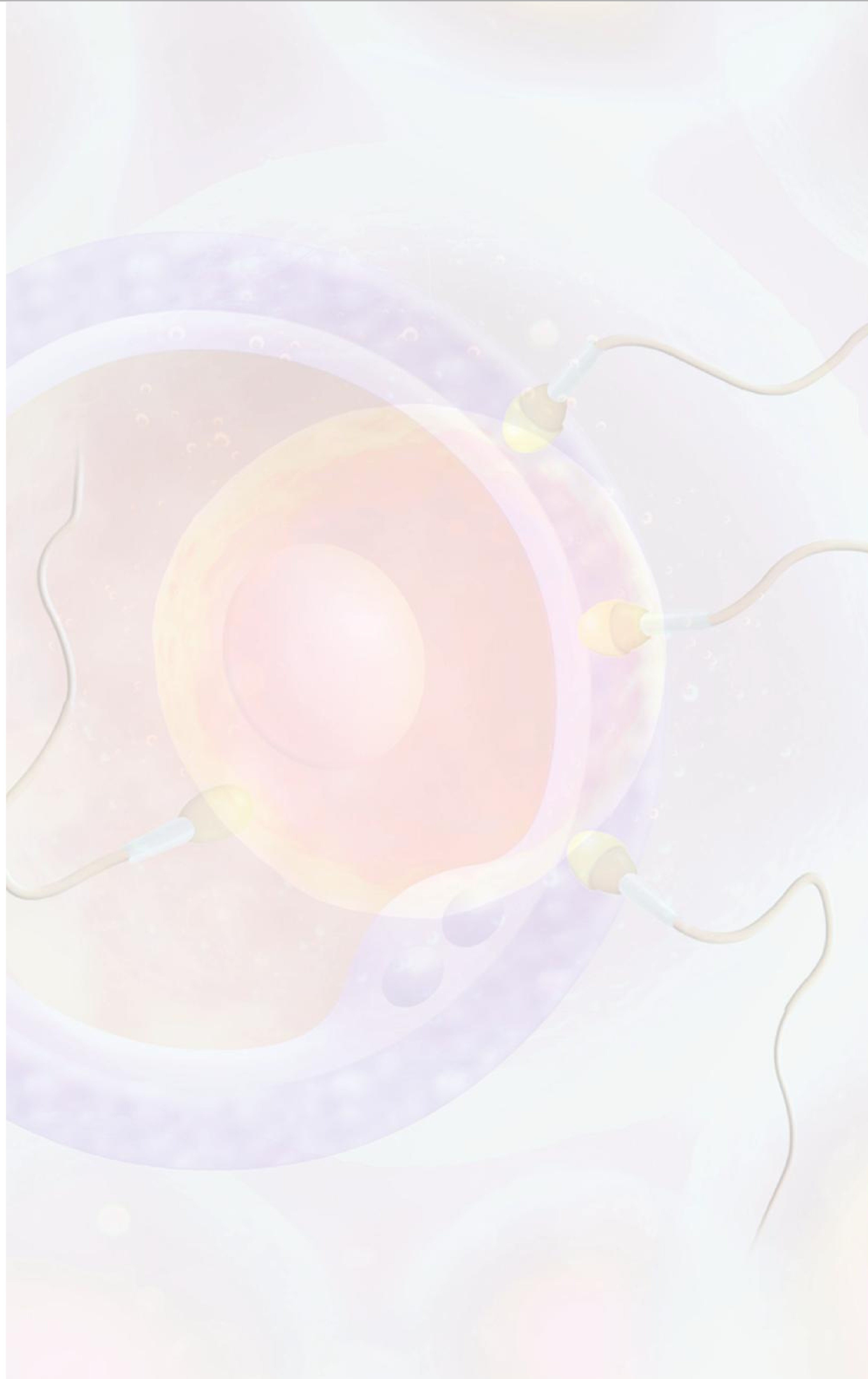
( ) 8. ¿Cuál de estos acontecimientos es el primero en la diferenciación?
a. Síntesis de proteínas específicas
b. Regulación de genes
c. Cambio en la forma o función celular
d. Inducción

( ) 9. Durante la locomoción celular, la polimerización de la actina para formar y hacer crecer los microfilamentos permite a la célula:
a. Formar una prolongación
b. Retraer el citoplasma
c. Fijarse al sustrato
d. Desplazar su masa celular

( ) **10.** Corresponde a la apoptosis:
a. Se produce por un daño físico o químico grave
b. El núcleo se condensa y fragmenta
c. Se caracteriza por una reacción inflamatoria
d. Hay daño en las membranas y autólisis

 VISITA EL SITIO WEB Y ENCONTRARÁS:

- Figuras
- Embriofetoteca
- Enlaces de interés
- Lecturas recomendadas



CAPÍTULO 6

FERTILIZACIÓN. EL INICIO DE UNA NUEVA VIDA

Carlos E. de la Garza González

OBJETIVOS

- Entender los procesos que intervienen en la fertilización.
- Diferenciar los cambios que experimenta el espermatozoide para ser capaz de fertilizar.
- Comprender la interacción ovocito-espermatozoide durante la fertilización.
- Reconocer los resultados de la fertilización.
- Identificar las variaciones en los parámetros del eyaculado para diagnosticar sus anomalías.
- Conocer las técnicas de fertilización asistida.

INTRODUCCIÓN

La fertilización es el momento que marca el inicio de una nueva vida. Para ello los gametos deben experimentar una serie de cambios que los conviertan en células capaces de fertilizar o ser fertilizadas. Dichos cambios ocurren en la gametogénesis, pero también durante el transporte de las células germinales. El resultado de la fertilización es una célula –el cigoto– cuyas características, aunque provienen de los padres, son nuevas e irrepetibles, lo cual confiere al nuevo ser su individualidad y permite iniciar el camino del desarrollo hasta convertirse en un organismo multicelular. Entender las características de los gametos y los pasos de la fertilización facilita el diagnóstico de los problemas de infertilidad y las posibles soluciones mediante la fertilización asistida.

Aunque los términos *fertilización* y *fecundación* **se utilizan como sinónimos, en realidad no significan lo mismo, ya que** *fertilización* **se refiere a la unión de los gametos, mientras que** *fecundación* **es el sitio donde ocurre la fertilización, es decir, que esta** ocurra dentro del cuerpo, como en los mamíferos, o fuera del cuerpo, como en algunos peces donde las células germinales son depositadas en el agua y ahí ocurre la fertilización.

A fin de revisar en este capítulo la unión de los gametos, debemos familiarizarnos con las condiciones que deben presentar las células germinales, en este caso el espermatozoide y el ovocito secundario, para que se pueda llevar a cabo este crucial fenómeno, así como el transporte de ellas para alcanzar la tuba uterina.

TRANSPORTE Y PREPARACIÓN DE LOS GAMETOS PARA LA FERTILIZACIÓN

Para que pueda ocurrir la fertilización, es necesario que los gametos tengan madurez morfológica, funcional y bioquímica y que se reúnan en el lugar y el momento apropiados, por lo que una vez que son liberados de su gónada respectiva han de ser transportados hasta la ampolla de las tubas uterinas, y en el trayecto deberán alcanzar el último período de maduración.

Transporte del ovocito

Hacia la mitad de cada ciclo sexual de la mujer ocurre la ovulación (**Capítulo 4**), fenómeno que consiste en que un ovocito secundario es expulsado de un folículo maduro en el ovario; este ovocito está detenido en la metafase II y es rodeado por la zona pelúcida y la corona radiada (**Figura 6-1**). **Las tubas** uterinas, durante el período periovulatorio y en respuesta a las concentraciones elevadas de estrógenos, responden con movimientos de barrido de sus fimbrias sobre la superficie ovárica (atrapando al ovocito cuando sale de su folículo), un aumento en los movimientos peristálticos y un incremento en la cantidad de cilios de sus células epiteliales (**Figura 4-17**). **Todo esto** interviene para llevar al ovocito hacia la luz tubárica, donde esperará la llegada de los espermatozoides capacitados a la porción ampular, que es el sitio habitual donde se lleva a cabo la fertilización (**Figura 6-2**). **Una vez que el ovocito ha sido libe**rado de su folículo, debe ser fertilizado antes de 24 h o de lo contrario degenera y es destruido.

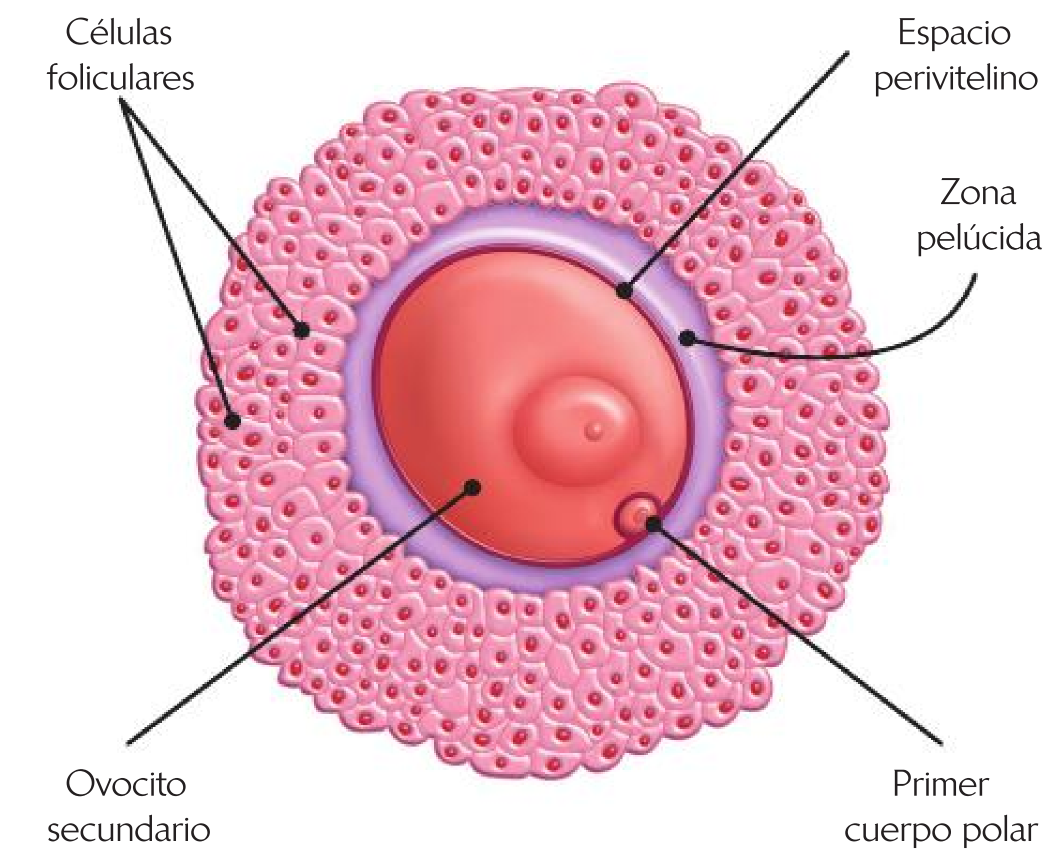


Figura 6-1. Ovocito secundario liberado de su folículo. Nótese la disposición de las células foliculares, la zona pelúcida, el espacio perivitelino y el primer cuerpo polar

Transporte de los espermatozoides

Los espermatozoides, para poder realizar la fertilización, deben desplazarse desde los túbulos seminíferos de los testículos del hombre hasta las tubas uterinas de la mujer, lugar donde deberán encontrarse con el ovocito para que ocurra la fertilización. El mecanismo de transporte de los espermatozoides hasta ese lugar es realizado fundamentalmente por las contracciones musculares de los conductos sexuales masculinos y femeninos, y no por la motilidad propia del espermatozoide. Por lo tanto, el transporte de los espermatozoides se lleva a cabo tanto

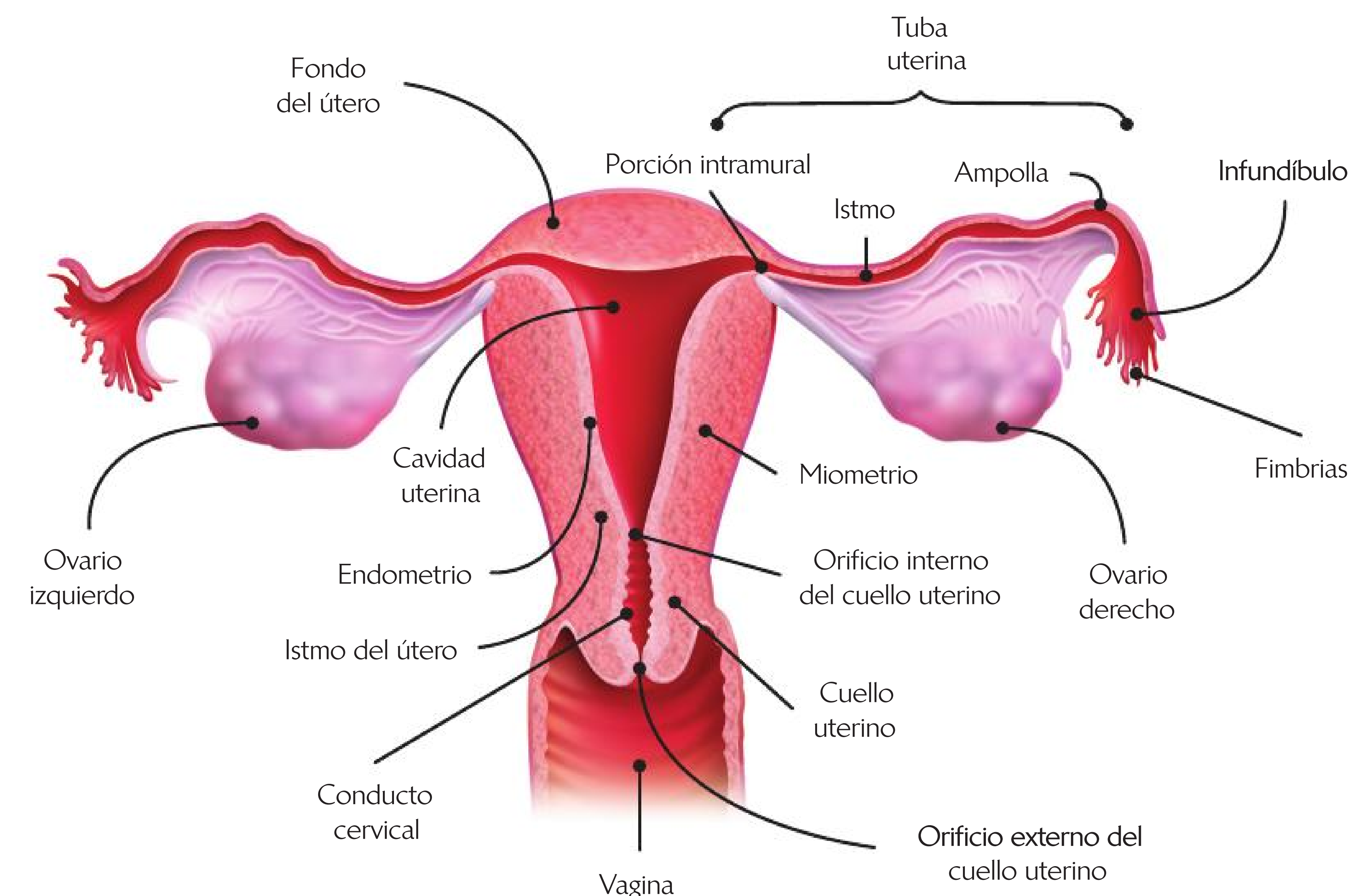


Figura 6-2. Vista posterior de los genitales internos femeninos. Los espermatozoides depositados en la vagina deberán ascender por los diferentes componentes del conducto genital femenino, hasta alcanzar la porción ampular de la tuba uterina, donde ocurre habitualmente la fertilización. La cantidad de espermatozoides disminuye considerablemente durante dicho ascenso

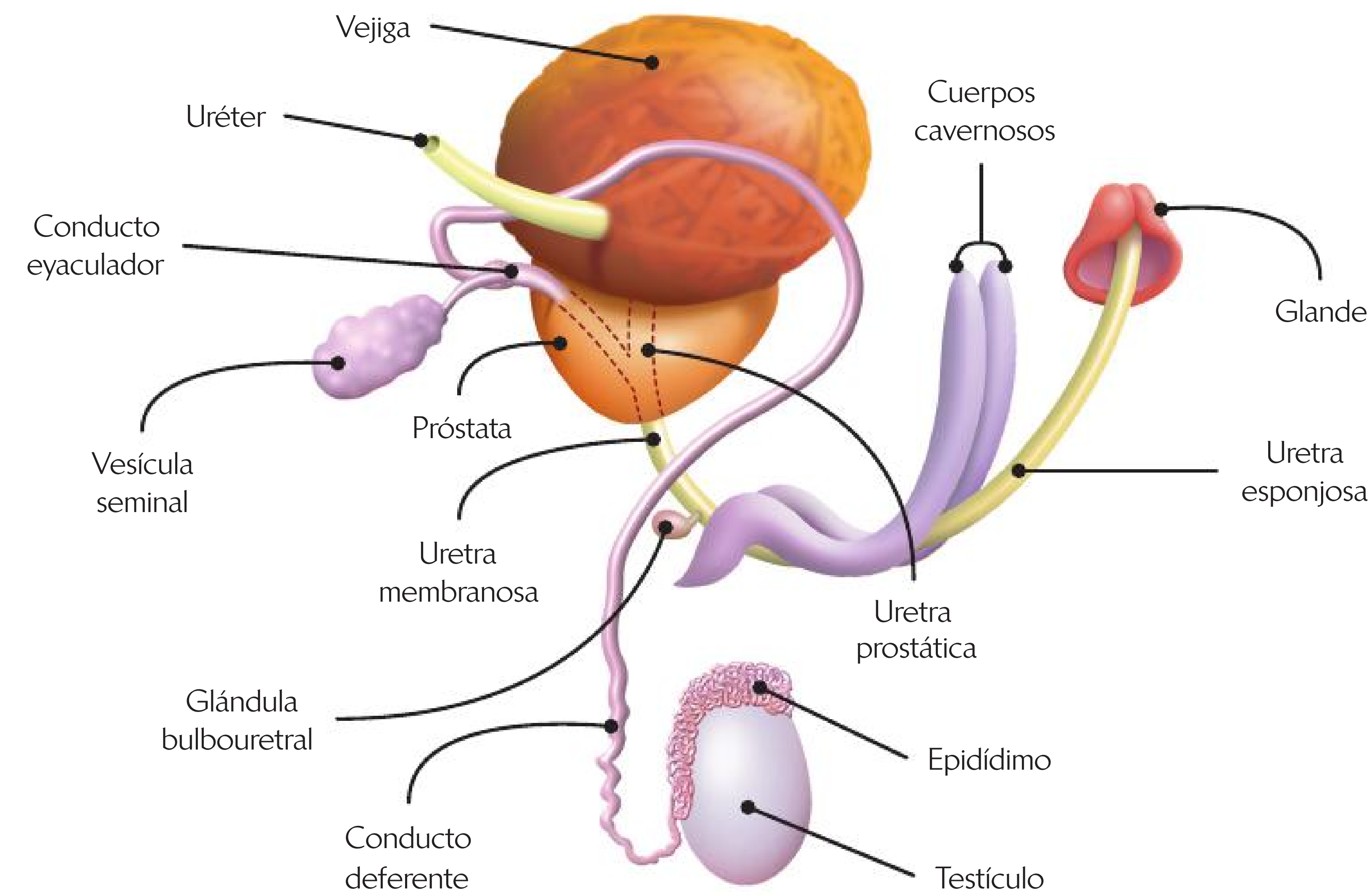


Figura 6-3. Genitales externos e internos masculinos. A los espermatozoides producidos en los testículos y almacenados en el epidídimo se le agregan, además de las secreciones propias de epidídimo y testículos, las de vesículas seminales, próstata y otras glándulas para conformar el semen que será depositado en la vagina

en el conducto reproductor masculino como en el femenino. Durante su paso por esos conductos, los espermatozoides presentan cambios importantes que los preparan para la fertilización, cambios que reciben el nombre de *maduración*. Una vez liberados del epidídimo, los espermatozoides sobreviven entre 48 y 72 h.

Transporte por los conductos reproductores masculinos

Cuando los espermatozoides alcanzan su maduración morfológica en los túbulos seminíferos, son liberados hacia la luz de los túbulos y mediante contracciones musculares de estos se desplazan hacia los túbulos rectos, la red testicular, los conductillos eferentes y, finalmente, el epidídimo (**Capítulo 4**). En el epidídimo, los espermatozoides permanecen varios días realizando la fase de maduración epididimaria. Durante el orgasmo masculino, debe ocurrir la eyaculación, que consiste en el desplazamiento de los espermatozoides del epidídimo hacia los conductos deferentes, los conductos eyaculadores y la uretra masculina (**Figura 6-3**), para ser finalmente depositados en la vagina de la mujer. Este desplazamiento de los espermatozoides es muy rápido (lo que dura el orgasmo), y durante su trayecto se mezclan con las secreciones de las glándulas anexas del aparato reproductor masculino para constituir el semen (**Cuadro 6-1**).

Transporte por los conductos reproductores femeninos

El paso de los espermatozoides por los conductos genitales femeninos puede durar minutos o varios días (2 o 3 días). Una vez que el semen fue depositado en la vagina durante el acto sexual, los espermatozoides deben cruzar el cuello uterino, ascender por el útero hasta las tubas uterinas y desplazarse a través de estas en busca del ovocito (**Figura 6-2**). Todo este desplazamiento es realizado fundamentalmente por las contracciones musculares del útero y las tubas uterinas, y durante su trayecto los espermatozoides tienen que vencer varios obstáculos y sufrir un último y decisivo proceso de maduración, la capacitación, que ahora sí los deja aptos para la fertilización.

Depósito de los espermatozoides en la vagina

Cuando los espermatozoides son depositados en la vagina, el pH vaginal es de aproximadamente 4.3, medio inhóspito para los espermatozoides. Gracias a las propiedades amortiguadoras del semen, el pH vaginal es modificado y llevado hasta 7.2, lo que permite que una cantidad de espermatozoides sobreviva, aunque una parte de ellos muera, y de esta manera se inicia la reducción de la cantidad de espermatozoides que potencialmente alcanzarán el sitio donde ocurrirá la fertilización.

Paso de los espermatozoides por el cuello uterino

El avance de los espermatozoides los lleva ahora al cuello uterino, estructura de aproximadamente 2.5 cm de longitud (**Figura 6-2**) con una luz interna o conducto cervical de escasos milímetros de diámetro (**Figura 4-19**) y cuya mucosa muestra múltiples invaginaciones formando las llamadas *criptas*, que le confieren un aspecto arborescente. En las criptas se almacenará una parte de los espermatozoides, los cuales irán siendo

Cuadro 6-1. Límites de referencia para las características del semen

Volumen (mL)	≥ 1.5
pH	≥ 7.2
Cantidad total de espermatozoides (10^6 por eyaculado)	39
Concentración de espermatozoides (10^6 por mL)	15
Motilidad (progresiva y no progresiva, %)	40
Motilidad (progresiva, %)	32
Morfología (formas normales, %)	40
Vitalidad (espermatozoides vivos, %)	58
α-glucosidasa neutra: función del epidídimo (mU por eyaculado)	≥ 20
Zinc total: función de la próstata (µmol por eyaculado)	≥ 2.4
Ácido cítrico: función de la próstata (µmol por eyaculado)	≥ 52
Fosfatasa ácida: función de la próstata (unidades por eyaculado)	≥ 200
Fructosa: función de las vesículas seminales (µmol por eyaculado)	≥ 13

liberados de manera paulatina; algunos autores sostienen que esa liberación puede prolongarse entre 48 y 72 h después del coito. El conducto cervical está ocupado por el moco cervical, el cual cambia de consistencia de acuerdo con las variaciones hormonales cíclicas de la mujer. Entre los días 9 y 16 del ciclo sexual, la consistencia del moco es filante (moco E), ya que su contenido de agua aumenta como respuesta a la acción de los estrógenos (**Figura 6-4A,B**); dicha consistencia favorece el tránsito de los espermatozoides hacia la luz uterina (aunque algunos espermatozoides no logran cruzar el cuello y, por lo tanto, su concentración continúa disminuyendo). Antes del día 9 y después del día 16 del ciclo, el moco presenta una consistencia espesa (moco G) debido a la influencia de la progesterona; esta consistencia del moco cervical dificulta o impide el paso a los espermatozoides (**Figura 6-4C**).

Paso de los espermatozoides por el útero

Una vez que los espermatozoides han cruzado el cuello uterino, llegan a la cavidad (luz) del útero (**Figura 6-2**). Si consideramos la distancia intrauterina de 5-7 cm que tienen que recorrer los espermatozoides y su velocidad de desplazamiento de 35 µm/seg, debe haber factores que favorezcan su ascenso; entre ellos se han considerado las contracciones del miometrio, con información que documenta la presencia de espermatozoides en la vecindad de las tubas uterinas minutos después de la relación sexual. Durante el transporte intrauterino, la concentración de espermatozoides sigue disminuyendo. Una vez que han alcanzado el fondo uterino, se dirigen hacia las tubas uterinas, y aunque la mayoría de ellos siguen el camino hacia el lado donde ha ocurrido la ovulación, algunos otros se pierden al desplazarse hacia el lado opuesto.

Paso de los espermatozoides por las tubas uterinas

Ahora los espermatozoides han alcanzado la tuba uterina y se mantienen transitoriamente unidos al epitelio tubario. Desde que los espermatozoides se ponen en contacto con el tejido genital femenino, experimentan un fenómeno indispensable para la fertilización, la llamada ***capacitación***.

Maduración de los espermatozoides

Para poder efectuar la fertilización, el gameto masculino debe experimentar tres diferentes fases de maduración: la espermatogénesis, que sucede en los testículos (**Capítulo 4**); la maduración epididimaria, que ocurre durante su paso por el epidídimo; y la capacitación, que se lleva a cabo en el conducto reproductor femenino.

Espermatogénesis

Se describe con detalle en el Capítulo 4 y consiste en la producción de espermatozoides morfológicamente maduros a partir de sus células precursoras, las espermatogonias; la espermatogénesis se realiza en el interior de los túbulos seminíferos de los testículos de manera constante durante toda la vida adulta del varón, iniciándose en la pubertad. Es importante recordar que este proceso es controlado hormonalmente por el hipotálamo, la adenohipófisis y el testículo mismo, y que cuando un espermatozoide concluye su morfogénesis, si bien ya es un gameto morfológicamente maduro, aún no es apto para la fertilización, ya que todavía necesita adquirir maduración fisiológica y bioquímica.

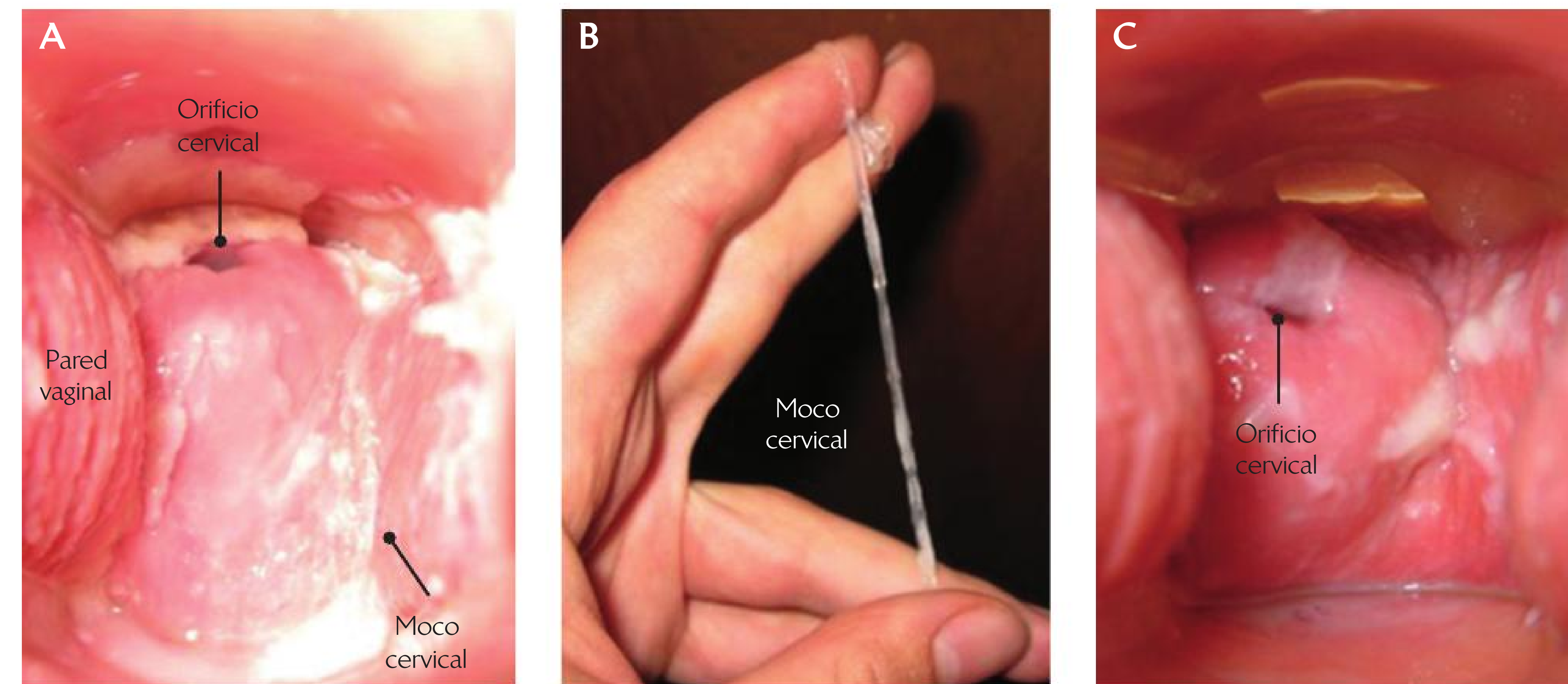


Figura 6-4. Exploración vaginal. A, B. Características del moco "E", más líquido y filante, que se observa entre los días 9 y 16 del ciclo sexual femenino. C. Características del moco "G", espeso, que se aprecia antes del día 9 y después del día 16 del ciclo sexual femenino. Las características del moco facilitan o dificultan el transporte de los espermatozoides, así como también modifican el diámetro del orificio cervical (comparar A con C)

Esta madurez final es adquirida por los espermatozoides en el epidídimo, en el trayecto de los conductos genitales masculinos y en el conducto genital femenino.

Maduración epididimaria

Aunque cuando los espermatozoides abandonan los testículos son morfológicamente maduros, desde el punto de vista funcional son incompetentes, ya que son inmóviles e incapaces de realizar la fertilización. Esta situación se modifica durante su tránsito de aproximadamente 14 días por las diferentes regiones del epidídimo (cabeza, cuerpo y cola) (**Figura 6-3**), donde experimentan diferentes adecuaciones fisiológicas y bioquímicas que confieren a los espermatozoides el potencial de experimentar motilidad progresiva y la capacidad de fertilizar. Estos cambios ocurren por la remodelación del plasmalema mediante el intercambio o modificación de una gran cantidad de lípidos y proteínas. Debemos recordar, sin embargo, que a pesar de que los espermatozoides cuando están en el epidídimo tienen ya la capacidad de ser móviles, la motilidad se manifiesta hasta que han sido eyaculados y se han mezclado con los otros componentes del semen, principalmente con la fructosa secretada por las vesículas seminales.

Capacitación

Además de que los espermatozoides experimentaron cambios funcionales durante la maduración epididimaria, es mediante la capacitación que se tornan fertilizantes. La capacitación ocurre a medida que los gametos ascienden por el conducto reproductor femenino y se caracteriza por cambios bioquímicos y biofísicos que modifican la superficie del espermatozoide, alteran el pH intracelular y estimulan la transducción de señales. Estos cambios se han asociado con: 1) la adquisición de un patrón de hiperactividad de los espermatozoides, 2) el reconocimiento y adhesión a la zona pelúcida y 3) la capacidad de experimentar la exocitosis acrosómica. Durante la capacitación, el plasmalema se libera de colesterol y actúa el ion bicarbonato (HCO_3^-), que tiene un papel más directo en la remodelación de la superficie celular mediante la redistribución de fosfolípidos. Todo lo anterior confiere al espermatozoide una membrana fusogénica y la capacidad de responder a las glucoproteínas de la zona pelúcida.

Encuentro de los gametos y reacción acrosómica

De los millones de espermatozoides originalmente depositados en la vagina, solo unos cientos (200-300) logran llegar ya capacitados a la vecindad del ovocito secundario en la porción ampular de la tuba. El ovocito se encuentra limitado por su plasmalema y rodeado por la zona pelúcida y las células foliculares unidas unas con otras por puentes de ácido hialurónico; dicha cubierta celular forma la corona radiada (**Figura 6-1**). La hiperactividad de los espermatozoides conseguida mediante la capacitación y liberación de hialuronidasa por su acrosoma permite a estos separar las células foliculares, atravesar entre ellas y ponerse en contacto con la zona pelúcida, condición indispensable para que los espermatozoides capacitados experimenten la reacción acrosómica.

La zona pelúcida es una matriz extracelular porosa que en los mamíferos rodea a los ovocitos y al óvulo y desaparece en la etapa de blastocisto. Está compuesta por glucoproteínas que se mantienen unidas por enlaces covalentes. En el humano está compuesta por cuatro glucoproteínas sulfatadas: hZP1 (638aa), hZP2 (745aa), hZP3 (424aa) y hZP4 (540aa). La interacción entre los espermatozoides y la zona pelúcida es en buena medida específica por especie, y la fuerte unión está mediada por moléculas complementarias receptor-ligando, expresadas en la superficie

de los espermatozoides y la zona pelúcida, respectivamente. La reacción acrosómica es experimentada por los espermatozoides cuando se unen a la zona pelúcida, y es básicamente una reacción exocítica (**Figura 6-5**). Para ello, el plasmalema del espermatozoide se fusiona en múltiples sitios con la membrana acrosómica externa; dichos sitios se rompen (perforaciones) y permiten que el contenido del acrosoma, rico en enzimas, sea vaciado al exterior (**Cuadro 6-2**). Por tal motivo, los espermatozoides con reacción acrosómica pierden la parte más proximal del plasmalema, y este empieza ahora en el llamado *segmento subecuatorial*, es decir, la porción más anterior de la cabeza del espermatozoide carece de plasmalema (**Figura 6-5**).

Se consideran como inductores de la reacción acrosómica la progesterona, la albúmina sérica, el líquido folicular, el ácido hialurónico y las glucoproteínas de la zona pelúcida (hZP1, 2 y 4), entre otros. Los receptores primarios para los espermatozoides se encuentran en la hZP3 y se acepta que la hZP2 posee receptores secundarios. La fusión del espermatozoide a la zona pelúcida ocurre por interacciones entre grupos funcionales de hidratos de carbono en la superficie de ambos gametos, interacciones proteína-proteína e interacciones proteínas-hidratos de carbono (para mayor información, consulte la revisión de Gupta y Bhandari).

FERTILIZACIÓN

Una vez que un espermatozoide ha atravesado la zona pelúcida y el espacio perivitelino, entran en contacto y se fusionan la membrana postacrosómica del espermatozoide y el plasmalema del ovocito, y el contenido del espermatozoide se introduce en el interior del ovocito.

Cuadro 6-2. Enzimas acrosómicas en el humano

• Acrosina no cimógena
• Proacrosina
• Acrosina unida a inhibidor
• Hialuronidasa
• Fosfatasa ácida
• β-glucoronidasa
• β-glucosidasa
• β-*N*-acetilglucosaminidasa
• β-*N*-acetilgalactosaminidasa
• β-galactosidasa

El resultado de la reacción acrosómica es que ahora los espermatozoides son capaces de cruzar la zona pelúcida y llegar al espacio perivitelino (espacio entre el plasmalema del ovocito y la zona pelúcida). El contacto inicial del espermatozoide fertilizante y el ovocito secundario se lleva a cabo entre la membrana postacrosómica del primero y el plasmalema del segundo; dicho contacto es mediado por el sistema ligando-receptor, en el cual los receptores localizados en el plasmalema del ovocito están representados por la molécula CD9 y la integrina α6, y se postulan los ligandos Izumo 1, fertilina y ciristetina. Estos

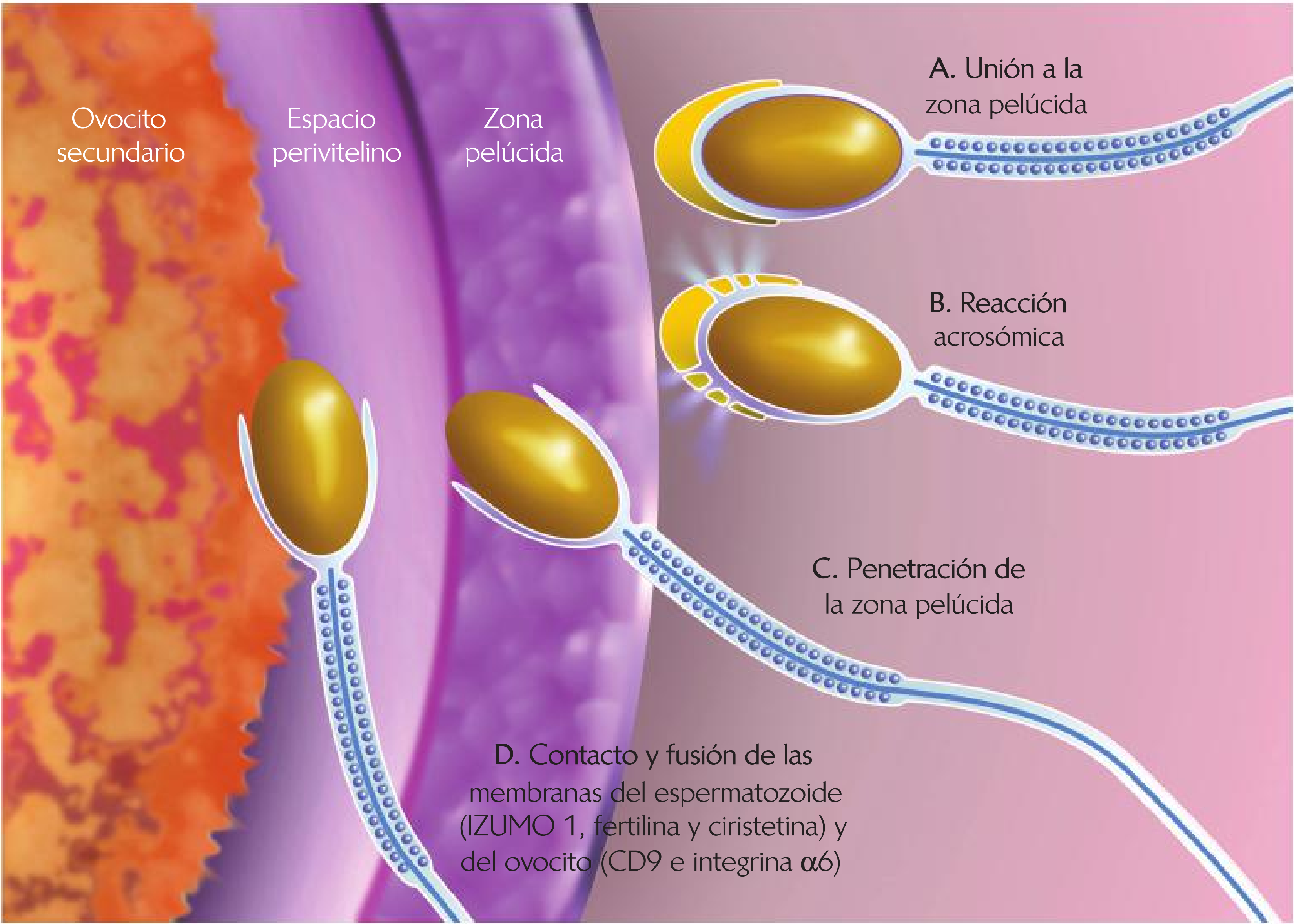


Figura 6-5. Proceso de fertilización. **A.** Los espermatozoides capacitados se unen a la zona pelúcida. **B.** El contacto con ella desencadena la reacción acrosómica, con liberación de enzimas que actuarán en la digestión localizada de la zona pelúcida. **C.** Paso de los espermatozoides a través de la zona pelúcida para llegar al espacio perivitelino. **D.** Contacto entre ligandos (moléculas en el plasmalema del espermatozoide) y receptores (moléculas en el plasmalema del ovocito). Modificado de: Inoue N, Ikawa M, Okabe M. The mechanism of sperm-egg interaction and the involvement of IZUMO1 in fusion. Asian J Androl. 2011; 13, 81

ligandos originalmente se ubican en toda la superficie de la cabeza del espermatozoide intacto, pero su localización cambia al segmento subecuatorial una vez que ha ocurrido la reacción acrosómica (**Figura 6-5**). El contenido del espermatozoide es llevado al interior del ovocito mientras que su plasmalema se fusiona con el del ovocito y se desencadenan mecanismos para evitar la poliespermia (fertilización por más de un espermatozoide). La unión del espermatozoide con el ovocito da lugar a un huevo o cigoto, a partir del cual se formará un nuevo organismo multicelular y distinto genéticamente a sus progenitores.

Mecanismos para evitar la poliespermia

Una vez que un espermatozoide ha realizado la fertilización, se desencadenan dos mecanismos o bloqueos para evitar que penetre otro espermatozoide al interior del ovocito. El primero consiste en un mecanismo rápido o reacción cortical, mediante la despolarización transitoria del plasmalema del ovocito que inactiva los receptores a los espermatozoides, que en 2 o 3 seg se propaga en toda la periferia del ovocito y que dura aproximadamente 5 min.

El segundo es un mecanismo lento o reacción de zona, consistente en la entrada de Ca^{2+} hacia el ovocito; esto permite que los gránulos corticales localizados en la periferia del ovocito en la vecindad del plasmalema se acerquen y se fusionen con él, vertiendo su contenido (enzimas hidrolíticas y polisacáridos) al espacio perivitelino. Su acción se ejerce sobre la superficie porosa de la zona pelúcida, donde inactiva a los receptores a espermatozoides (hZP3).

De esta manera, habitualmente solo un espermatozoide fertiliza al ovocito, mientras que los demás permanecen en el espacio perivitelino o bien atrapados en la zona pelúcida. En casos excepcionales, un ovocito puede ser fertilizado simultáneamente por dos espermatozoides, situación llamada *dispermia* o *poliespermia*, y el resultado es un embrión triploide (que posee 69 cromosomas) que generalmente es abortado de forma temprana y que no origina gemelos, como erróneamente se considera.

Resultados de la fertilización

Como resultado de la fertilización se logra (**Figuras 6-6 y 6-7**):

- La reanudación y terminación de la segunda división meiótica del ovocito, lo que da origen a un óvulo.
- La expulsión del segundo cuerpo polar y la formación del pronúcleo femenino; al núcleo del espermatozoide que empieza a descondensarse se le llama ahora *pronúcleo masculino*. Los pronúcleos duplicarán su DNA antes de fusionarse.
- El restablecimiento del número diploide de cromosomas (46).
- La determinación genética del sexo: femenino, si el espermatozoide presentaba el cromosoma sexual X, o masculino si portaba el cromosoma Y.
- La anfimixis (mezcla de los cromosomas paternos y maternos), dando lugar a un nuevo ser único, ya que la recombinación genética ocurrida durante la meiosis origina cromosomas diferentes a los de los padres.
- La formación del huevo o cigoto.
- La reactivación metabólica del huevo, que permite la segmentación y la formación inicial del embrión.

Transporte del cigoto

Una vez ocurrida la fertilización, comienza el transporte del cigoto por la tuba uterina en dirección hacia el útero, rápido al principio y más lento después. Mientras avanza, 24-30 h después de la fertilización, completa su primera división de segmentación (división mitótica), la cual da como resultado la formación de los dos primeros blastómeros (células totipotenciales), cada uno de aproximadamente la mitad del volumen del cigoto y contenidos dentro de la zona pelúcida. Las divisiones de segmentación continuarán y serán ligeramente asincrónicas, lo que explica la presencia de las etapas tricelular, tetracelular, pentacelular, etcétera (**Capítulo 7**).

! VARIACIONES EN EL SEMEN

El semen está formado por un componente celular de origen testicular y un componente líquido. El 60% del volumen del líquido seminal proviene de las vesículas seminales y es rico en fructosa; un 30% proviene de las secreciones prostáticas, básicamente fosfatasa ácida, ácido cítrico y zinc; el 10% restante es aportado por el epidídimo, los testículos y otras glándulas. Las variaciones en las proporciones de los productos de secreción mencionados orientan para el diagnóstico de alteraciones radicadas en estos órganos.

Según datos actuales, existe evidencia de que la calidad del semen ha ido disminuyendo en los últimos 70 años, tanto en la media de la concentración espermática de 113×10^6 en 1940 a 66×10^6 en 1990, como en el volumen del semen de 3.40 a 2.75 mL en igual lapso. Esta disminución se ha asociado con la exposición a contaminantes ambientales, hormonas, etcétera, así como a la ingesta excesiva de grasas saturadas. Algunos estudios en pacientes con dificultades para la procreación han encontrado una correlación negativa entre la ingesta de grasas saturadas y la concentración espermática, mientras que a la ingesta de grasas ricas en omega 3 se le relacionó positivamente con la morfología espermática. Otro estudio realizado con estudiantes universitarios arrojó que la ingesta de antioxidantes se relaciona positivamente con la cantidad total de espermatozoides móviles y un aumento en el volumen del semen.

FERTILIZACIÓN ASISTIDA

Son aquellos métodos que se utilizan cuando una pareja no puede conseguir la fertilización de forma natural. En la actualidad, los más utilizados son la fertilización *in vitro* más transferencia de embriones (FIV+TE) y la inyección intracitoplasmática de espermatozoides maduros o inmaduros-espermátides (IICE).

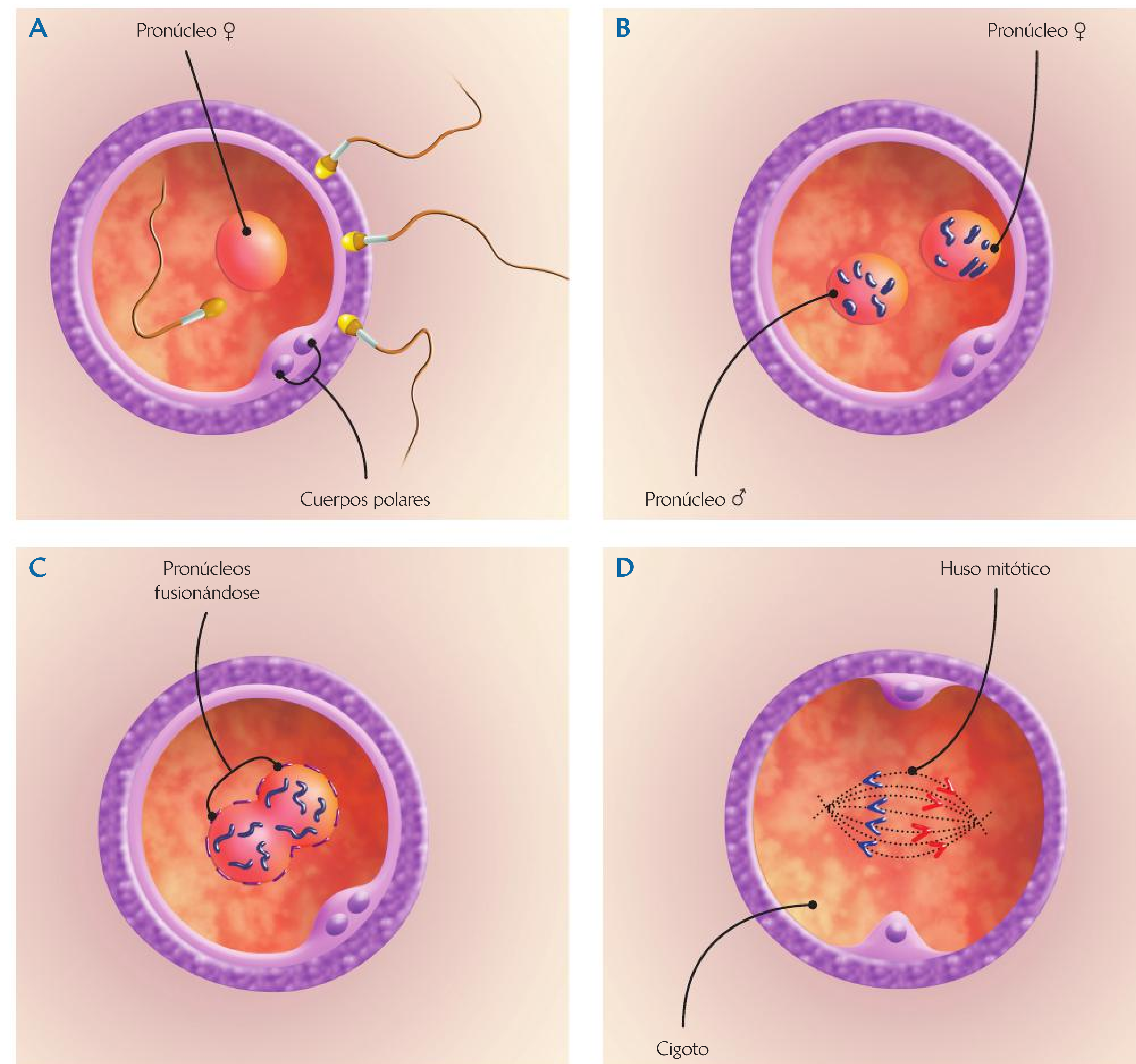


Figura 6-6. Formación del cigoto e inicio de su primera división mitótica. **A.** Ha terminado la fertilización y el espermatozoide se encuentra ya en el interior del óvulo. **B.** Se han formado los pronúcleos masculino y femenino, y comienzan a desplazarse uno hacia el otro. **C.** Los pronúcleos comienzan a fusionarse para constituir un único núcleo con 46 cromosomas. **D.** Se inicia la primera división mitótica

Entre el 10 y 15% de las parejas presentan problemas de ***infertilidad***, **definida como la incapacidad para lograr un embarazo** espontáneo después de 12 meses de tener relaciones sexuales regulares y sin protección. *Grosso modo*, **se considera que la infertilidad se debe en un 40% de los casos al llamado *factor femenino*, un 40% al masculino y un 20% a la suma de ambos.** Cuando no ocurre la concepción espontánea, algunas parejas recurren a la fertilización asistida, proceso que, mediante la manipulación de los espermatozoides, ovocitos o ambos, permite lograr el embarazo.

En 1978, Edwards y Steptoe consignaron el nacimiento de Louise Brown, el primer bebé concebido de manera extracorpórea, desencadenando el auge de la FIV+TE y dando así esperanzas a las parejas con dificultades para la concepción.

Entre los métodos de fertilización asistida se encuentran: inseminación artificial (con semen de la pareja o de donador), transferencia intratubaria de gametos (GIFT, *gamete intrafallopian transfer*), **transferencia intratubaria de cigoto** (ZIFT, *zygote intrafallopian transfer*), **FIV+TE e IICE. Las primeras tres han perdido popularidad, mientras que las dos últimas son las que más se practican en la actualidad.** Para ello se hiperestimula el ovario con citrato de clomifeno, hormona foliculoestimulante o gonadotropina coriónica humana. Con ello se logra la maduración de un número variable de folículos ováricos. La maduración folicular se monitoriza mediante ultrasonido, y cuando se alcanza el estadio esperado (aproximadamente 25 mm), por laparoscopia se puncionan los folículos y se obtienen los ovocitos; estos se depositan en placas de Petri con un medio adecuado y se cultivan para que alcancen la etapa de ovocito secundario.

Para la FIV+TE (Figura 6-7), **los ovocitos se ponen en contacto con espermatozoides capacitados y se espera a la fertilización espontánea, la cual, si es exitosa, se manifiesta con la expulsión del segundo cuerpo polar y la visualización de los pronúcleos.** Los

cigotos se mantienen en cultivo y se revisan periódicamente monitorizando la segmentación. De acuerdo con las características del cigoto, se escogen los tres mejores y se transfieren al útero para que continúen su desarrollo e inicien la implantación, y los restantes se pueden mantener en congelación (criopreservación) para su posterior utilización.

Cuando se usa la IICE, bajo el microscopio, los ovocitos se mantienen fijos con delicadeza mediante una micropipeta y con otra se introduce a través de la zona pelúcida y el plasmalema un espermatozoide o espermátide y se monitorizan los cambios que indican una fertilización exitosa, procediendo como en la FIV+TE para la transferencia de los embriones.

Existe evidencia de una mayor frecuencia de defectos congénitos en los bebés nacidos mediante FIV+TE e IICE; para los primeros, la diferencia no es significativa si se compara con los nacidos por fertilización espontánea, mientras que sí la es para los segundos, aunque falta por dilucidar si es el método en sí, o si se relaciona con la calidad de los gametos utilizados en el proceso, considerando que ha habido dificultades para un embarazo espontáneo.

Maternidad subrogada. Cuando por alguna circunstancia (defecto congénito, patología, etc.) la mujer carece de útero, se procede a una FIV+TE utilizando las células germinales de la pareja y transfiriendo los embriones a los llamados "vientres de alquiler". Mediante la firma de contratos legales se estipula quiénes son los padres y quiénes ejercerán la patria potestad. Para aquellas mujeres que carecen de ovocitos se recurre a la donación de ellos, también regulado legalmente.

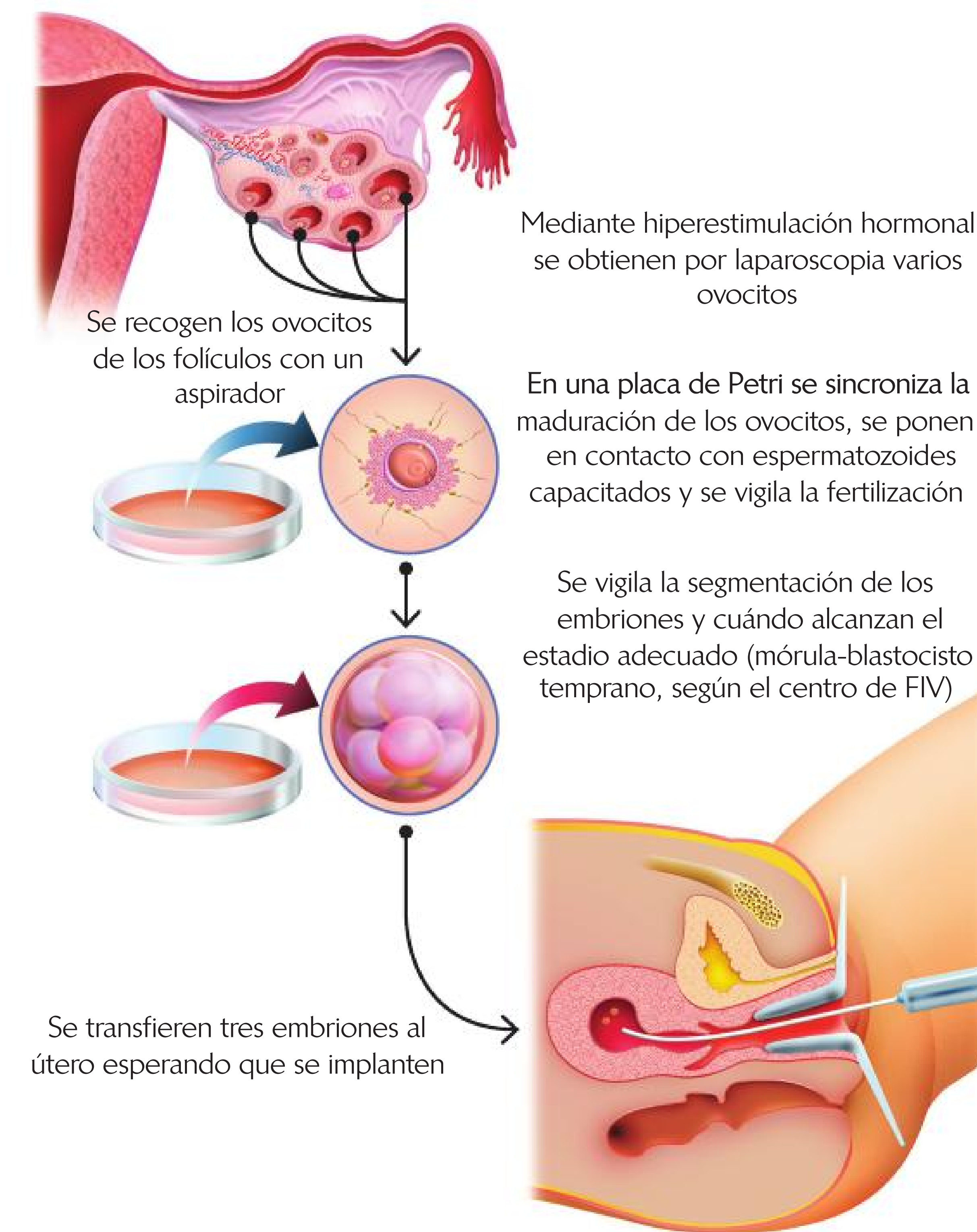


Figura 6-7. Proceso de fertilización *in vitro* + transferencia de embriones. Modificado de: Moore KL, Persaud TVN. Embriología clínica. 8ª edición. Barcelona: Elsevier Saunders; 2008

RESUMEN

- La *fertilización* es la unión del espermatozoide con el ovocito. Habitualmente ocurre en la porción ampular de la tuba uterina.
- En la ovulación se expulsa un ovocito secundario detenido en la metafase II, rodeado por la zona pelúcida compuesta por cuatro proteínas –hZP1 a hZP4– y cubierto por una capa de células foliculares: la corona radiada. La célula es atrapada por las fimbrias de la tuba uterina y transportada hacia la porción ampular, donde esperará a los gametos masculinos.
- Los espermatozoides depositados en la vagina se enfrentan a condiciones que interfieren con su transporte y supervivencia, entre ellos la acidez vaginal, las condiciones del moco cervical, etcétera. Desde la vagina, algunos espermatozoides ascienden inmediatamente al útero a través del cuello uterino ocupado por moco, mientras otros se introducen en las criptas cervicales, desde donde serán liberados paulatinamente. Una vez que los gametos masculinos entran en contacto con tejido genital femenino y durante su ascenso, experimentan la capacitación, sufriendo cambios morfológicos y bioquímicos que los liberan de algunas proteínas superficiales que se agregaron durante su estancia testicular y epididimaria, y también la redistribución en el plasmalema de otras proteínas. Mediante la capacitación, los espermatozoides desarrollan hiperactividad y pueden reconocer y adherirse a la zona pelúcida y experimentar la exocitosis acrosómica. Después de una adhesión temporal al epitelio tubárico, los espermatozoides avanzan por la tuba uterina y, en la porción ampular, aproximadamente 200-300 alcanzan al ovocito secundario. Estos espermatozoides separan a las células foliculares y se ponen en contacto con los receptores a espermatozoides de la zona pelúcida, básicamente hZP3.
- Todos los espermatozoides que hacen contacto con la zona pelúcida experimentan la reacción acrosómica mediante la cual, además de liberarse enzimas que permiten a los gametos cruzar la zona pelúcida y alcanzar el espacio perivitelino, se pierde la porción de la membrana celular que cubría el acrosoma. Por lo tanto, el plasmalema del espermatozoide comienza ahora en el segmento subecuatorial, sitio hacia donde se han desplazado los ligandos Izumo 1, fertilina y ciristetina, que buscarán hacer contacto con los receptores CD9 e integrina α6 situados en el plasmalema del ovocito. Una vez hecho el contacto inicial, el contenido del espermatozoide es llevado al interior del ovocito, mientras su plasmalema se integra al del ovocito. Lo anterior desencadena las reacciones cortical y de zona, cuya función es impedir la poliespermia.
- Como resultado de la fertilización se logra: 1) la reanudación y terminación de la segunda división meiótica del ovocito, lo que da origen a un óvulo; 2) la expulsión del segundo cuerpo polar y la formación de los pronúcleos, que duplicarán su DNA antes de fusionarse; 3) el restablecimiento del número diploide de cromosomas; 4) la determinación genética del sexo; 5) la anfimixis (mezcla de los cromosomas paternos y maternos); y 6) la formación del huevo o cigoto y su activación metabólica, que permite la segmentación y la formación inicial del embrión.
- Cuando por alguna situación la fertilización no sucede de manera espontánea, se puede utilizar la fertilización asistida, en la cual, mediante la manipulación de los espermatozoides, ovocitos o ambos, se pretende obviar alguna de las circunstancias que la impiden y lograr un embarazo.

AUTOEVALUACIÓN

Visita el sitio web complementario para resolver las siguientes preguntas:

( ) 1. El proceso de capacitación de los espermatozoides ocurre en:
a. Los conductos seminíferos
b. El epidídimo
c. Los conductos eyaculadores
d. El útero y las tubas uterinas

( ) 2. Para que se realice la fertilización, el primer paso es que el espermatozoide:
a. Sea reconocido por hZP3
b. Llegue al citoplasma del ovocito
c. Atraviese la zona pelúcida
d. Atraviese la corona radiada

( ) 3. En la fertilización, el bloqueo rápido de la poliespermia ocurre por la:
a. Interacción y reconocimiento entre el espermatozoide y hZP3
b. Degradación de la zona pelúcida
c. Despolarización de la membrana celular del ovocito
d. Fusión de los pronúcleos

( ) 4. Aseveración correspondiente a la fertilización:
a. El espermatozoide libera hZP3
b. En la capacitación espermática se libera acrosina
c. La liberación de Ca^{2+} inhibe la poliespermia
d. Se determina el sexo fenotípico

( ) 5. Es una de las consecuencias de la fertilización:
a. Se comienza a producir hCG
b. Se restaura en el cigoto el número diploide de cromosomas
c. Se termina la primera división meiótica
d. Se estimula al hipotálamo a producir factor liberador de gonadotropinas

( ) 6. Término que se utiliza para indicar la mezcla de los cromosomas maternos y paternos:
a. Pronúcleo
b. Fecundación
c. Anfimixis
d. Fertilización

( ) 7. El segundo cuerpo polar es el resultado de:
a. La ovulación
b. La conclusión de la primera división meiótica
c. La fertilización
d. El inicio de la segunda división meiótica

( ) 8. El bloqueo lento de la poliespermia corresponde a:
a. La desaparición del espacio perivitelino
b. La despolarización de la membrana del ovocito
c. La disminución del pH intracelular
d. La liberación de los gránulos corticales

( ) 9. ¿Cuál de los siguientes enunciados corresponde a la reacción acrosómica?
a. Culmina con la fusión de los dos pronúcleos
b. Permite la digestión puntual de la zona pelúcida
c. Disminuye el Ca^{2+} intracelular
d. Se eliminan el glucógeno y los proteoglucanos

( ) **10.** Se caracteriza por cambios bioquímicos y biofísicos que modifican la superficie del espermatozoide, alteran el pH intracelular y estimulan la transducción de señales:
a. Capacitación
b. Espermiogénesis
c. Espermioteliosis
d. Maduración epididimaria

VISITA EL SITIO WEB Y ENCONTRARÁS:

- Figuras
- Casos clínicos
- Embriofetoteca
- Enlaces de interés
- Lecturas recomendadas

CAPÍTULO 7

DESARROLLO EMBRIONARIO PRESOMÍTICO: LA PRIMERA SEMANA

Manuel Arteaga Martínez
Isabel García Peláez
Carlos E. de la Garza González

OBJETIVOS

- Conocer los estadios u horizontes embrionarios del desarrollo humano.
- Estudiar los cambios principales que ocurren en el embrión durante la primera semana del desarrollo.
- Identificar las diferencias entre el cigoto, la mórula y el blastocisto.
- Comprender el concepto de potencialidad celular y las diferencias que existen entre una célula totipotencial, pluripotencial y multipotencial.
- Entender el concepto de impronta genómica y su importancia para el desarrollo del nuevo organismo.

INTRODUCCIÓN

Como ya se ha mencionado en los capítulos previos, la etapa embrionaria comprende las ocho primeras semanas del desarrollo prenatal y se divide en período presomítico (las tres primeras semanas después de la fertilización) y período somítico (de la cuarta a la octava semana). Una de las principales características de estas primeras ocho semanas es la rapidez con la que ocurren los cambios morfológicos del embrión, tanto externos como internos, que producen importantes modificaciones en la morfología embrionaria de un día para otro, y que determinan que la apariencia de un embrión del inicio de una semana sea totalmente diferente a la que presenta al final de esa misma semana. Ello puso en evidencia que dividir la etapa embrionaria por semanas era inoperante, ya que durante una misma semana ocurren muchos cambios que determinan que la morfología embrionaria sea muy diferente, y que a su vez dificultaba el progreso del conocimiento del desarrollo embrionario y la transmisión de este conocimiento a los estudiantes. Por ello, hace ya muchas décadas, se dividió la etapa embrionaria en estadios u horizontes basados en las características morfológicas que tenía el embrión en ese estadio en especial, correlacionándolos con la edad morfológica a las que correspondían esas características.

Durante la primera semana del desarrollo, el embrión sufre una serie de cambios en su conformación, aunque no tanto en su tamaño, que lo transforman en un organismo multicelular. Esta primera semana resultará crucial para lo que viene después, ya

que durante ella las células que componen al embrión no solo aumentan en número, sino que también activan genes específicos que las preparan para dar lugar a linajes celulares intraembrionarios y extraembrionarios diferentes, a partir de los cuales se originarán todos los segmentos y órganos del embrión y los anexos embrionarios, y estos últimos mantendrán protegido al embrión hasta el momento del nacimiento. También gracias a este proceso, y debido a la rapidez con la que ocurren las divisiones mitóticas de sus células, estas irán adquiriendo paulatinamente el tamaño propio de las células de la especie.

ESTADIOS U HORIZONTES EMBRIONARIOS

El desarrollo embrionario humano se ha dividido en 23 estadios que comprenden desde el momento de la fertilización hasta el final de la octava semana.

El desarrollo embrionario se caracteriza por una serie de procesos rápidos e irreversibles que sufre un organismo a partir de la fertilización y de la formación del cigoto, y que dan lugar a cambios morfológicos externos e internos de ese organismo en todos sus segmentos, órganos y sistemas. Estos cambios son tan rápidos, y en ocasiones tan drásticos, que de un día a otro hacen que la morfología general del embrión y de sus órganos sea muy diferente. Hace más de medio siglo, George L. Streeter se propuso realizar una clasificación para la etapa embrionaria humana que permitiera distinguir la edad de un embrión con base en sus características morfológicas y no en su edad menstrual (*véase* **Edad gestacional**), dividiendo las ocho semanas que dura la etapa embrionaria en 23 estadios u horizontes del desarrollo. Un poco más tarde, O'Rahilly hizo algunas precisiones a la descripción original de Streeter utilizando el mismo material biológico que este último había estudiado, y a partir de entonces a esta clasificación se le conoce como "estadios de Streeter", "estadios de O'Rahilly" o "estadios de la Carnegie" (institución a la cual pertenecían los embriones estudiados).

Dentro de una misma semana del desarrollo embrionario pueden incluirse dos o más estadios, y algunos de ellos pueden abarcar parte de dos semanas contiguas. Algunas de las características morfológicas del embrión humano en cada uno de los estadios se resumen en el **Cuadro 10-1** y se describen *in extenso* a lo largo de los **Capítulos 8** a **10** y **16** a **26** de este libro.

Los estadios del desarrollo se basan fundamentalmente en las características morfológicas externas que presenta el embrión. Entre las características cualitativas se considera la forma general del cuerpo del embrión y el grado de desarrollo de los miembros, de los ojos y párpados, del oído, entre otras estructuras. Entre las características cuantitativas están la longitud mayor, la longitud coronilla-rabadilla o C-R, el número de somitas y el número de arcos faríngeos que estén presentes.

! EDAD GESTACIONAL

La edad gestacional debe considerarse como el tiempo transcurrido a partir del momento de la concepción; sin embargo, este momento es difícil de establecer con precisión, ya que la fertilización en sí no produce ningún cambio que la mujer pueda percibir y que le indique el inicio de la vida de su hijo. En la práctica de la medicina se utilizan dos métodos para calcular la edad gestacional: 1) la edad menstrual, que se calcula a partir de la fecha del inicio del último período menstrual de la mujer, y 2) la edad morfológica del embrión/feto, que se basa en las características cualicuantitativas del concepto en el momento del estudio.

La edad menstrual corresponde aproximadamente a 14 días antes de la fertilización y es muy utilizada por los médicos y las pacientes, ya que no se necesita nada más que la ayuda de un calendario. No obstante la facilidad de su obtención, en ocasiones este dato puede ser erróneo debido al olvido o la imprecisión de la mujer para aportar esta fecha, los ciclos menstruales irregulares, un sangrado menstrual muy escaso (oligomenorrea), la presencia de sangrado vaginal en el momento de la implantación, la utilización de métodos anticonceptivos, el período de lactancia de un hijo previo, entre otras causas. A pesar de todo esto, el cálculo de la edad gestacional a partir de la fecha de la última menstruación (FUM) suele emplearse en la medicina como un criterio de confianza en la mayoría de los casos, siempre y cuando se recuerde que la fertilización debió de ocurrir más o menos 2 semanas después de la FUM.

La edad morfológica real del embrión/feto es un método más preciso, ya que se calcula a partir de la fertilización del ovocito por el espermatozoide. Sin embargo, este momento es prácticamente imposible de asegurar salvo que se haya utilizado algún método de fertilización asistida. Si la fertilización ocurrió como consecuencia de una relación sexual entre la pareja, debió de haber sucedido aproximadamente 12 h después del coito. No obstante, en las parejas con relaciones sexuales frecuentes es imposible saber cuál de ellas dio origen a la fertilización. En la práctica actual de la medicina, con los estudios de ecografía es relativamente sencillo determinar la edad real del embrión/feto en base a las características cualicuantitativas que tenga el concepto, y más fácil aún es para el embriólogo si tiene el embrión/feto en la mano y conoce las características que corresponden a todos y cada uno de los momentos de la vida prenatal.

En los casos de aborto espontáneo, la edad embrionaria/fetal no debe hacerse con base en el cálculo de la edad menstrual, sino determinando la edad morfológica real del concepto al momento de su muerte, ya que esta pudo ocurrir durante el aborto o minutos, horas e incluso semanas antes del aborto.

SEGMENTACIÓN DEL CIGOTO

La segmentación del cigoto es un proceso que, en el humano, abarca los 3 o 4 días que siguen a la fertilización, y consiste en la formación de los blastómeros a partir del cigoto. Este proceso ocurre en el interior de las tubas uterinas.

La segmentación es un proceso que ocurre en todos los organismos multicelulares, aunque no en todos se desarrolla de la misma forma, ya que depende de la cantidad y distribución del citoplasma o vitelo del cigoto en cada especie; se denomina

vitelo a las sustancias nutritivas que acumuló el ovocito previo a la fertilización y que son determinadas por el ambiente en el que se desarrolla el embrión/feto hasta su nacimiento. En el humano, la segmentación es holoblástica (total o completa), ligeramente asimétrica (algunas células son más grandes que otras) y asincrónica (con dos, tres, cuatro, cinco o más células).

Primeros blastómeros. Etapa de mórula

Una vez concluida la fertilización, se inicia la etapa de segmentación, que consiste en que el cigoto inicia su división mitótica (**Figura 7-1A**), la cual concluye aproximadamente 24 h después. Como resultado de esta división se obtienen dos células, denominadas ***blastómeros***, cada una de aproximadamente la mitad de tamaño del cigoto; estos dos blastómeros se encuentran aún dentro de la zona pelúcida (**Figura 7-1B**). Sin dar tiempo al crecimiento de los blastómeros, cada uno de ellos entra nuevamente en mitosis, aunque no forzosamente al mismo tiempo, ya que uno de ellos puede iniciarla y concluirla antes que el otro; esta segunda mitosis termina entre 36 y 40 h después de la fertilización, es decir, el embrión tiene casi 2 días y está formado por cuatro blastómeros incluidos dentro de la zona pelúcida (**Figura 7-1C**). Continúa la segmentación y, nuevamente sin dar tiempo al crecimiento de los blastómeros, comienza otra mitosis que termina aproximadamente a las 48 h de la fertilización, dando lugar a ocho blastómeros, todos dentro de la zona pelúcida (**Figura 7-1D**).

Es importante resaltar que estas mitosis de los blastómeros ocurren más o menos de manera simultánea, pero no exactamente al mismo tiempo, por lo que se pueden observar etapas en las que hay tres, cinco, seis o siete blastómeros y que comienzan y terminan tan rápido que no dan tiempo a que crezcan los blastómeros, por lo que en cada división estas células son cada vez más pequeñas y, en conjunto, todas representan el tamaño original que tenía el cigoto. Mientras está ocurriendo la segmentación, el embrión está dentro de las tubas uterinas desplazándose lentamente en dirección al útero, desplazamiento dado por las contracciones musculares de las tubas y el movimiento de las células ciliadas de su epitelio interno.

Cuando el embrión tiene aproximadamente ocho células, ocurre el fenómeno de compactación, que consiste en que los blastómeros forman una estructura compacta en la que se pierden en su parte periférica sus límites, debido a que establecen entre sí complejos de unión estables y fuertes (cadherina E), desmosomas y uniones ocluyentes. Hacia el interior, los blastómeros forman uniones intersticiales o de hendidura que permiten comunicación entre los blastómeros e intercambio de iones y moléculas pequeñas. Estos cambios son muy importantes, ya que gracias a esas uniones fuertes hacia afuera los blastómeros se van aislando del exterior, y la comunicación interna entre ellos les permite sincronizar su desarrollo y prepararse para su posterior reubicación cuando se forme el embrioblasto.

Cuando existen entre 16 y 32 células, se alcanza la etapa de mórula, lo cual ocurre entre 3 y 4 días después de la fertilización. Este nombre de ***mórula*** se debe al parecido que tiene el embrión en conjunto como una mora. En cada blastómero se activan genes específicos, lo que determina que algunos de ellos den lugar a partes del embrión y otros a anexos embrionarios (**Figura 7-1D,E**). Al finalizar la etapa de mórula, entre los blastómeros internos comienza a formarse una cavidad que contiene agua con iones de sodio (**Figura 7-1F**). Todos estos cambios siguen ocurriendo en el interior de las tubas uterinas con la mórula aún rodeada de la zona pelúcida.

FORMACIÓN DEL BLASTOCISTO

El *blastocisto* es el conjunto de células formado por el embrioblasto, el trofoblasto y el blastocele. Al proceso por el que se forma se denomina *blastulación* y ocurre en el interior de las tubas uterinas.

Continúan las divisiones celulares en el embrión, y hacia el día 5 ± 1 los blastómeros se van acomodando de tal manera que ocho o diez de ellos se agrupan en un sitio determinado del interior formando el embrioblasto o masa celular interna, mientras que el resto permanece en la periferia constituyendo el trofoblasto, dando la apariencia de una esfera compacta de células. A todo este conjunto celular se le denomina ***blastocisto***; el volumen total del blastocisto sigue siendo aproximadamente el mismo que el que tenía el cigoto, y está aún incluido dentro de la zona pelúcida. Al proceso por el que se forma el blastocisto se le conoce como ***blastulación***. Entre el embrioblasto y el trofoblasto comienza a acumularse líquido procedente de esas mismas células, formándose una cavidad llamada ***blastocele*** o *cavidad del blastocisto* (**Figura 7-2A**).

Las células del embrioblasto tienen morfología esférica o poligonal, y serán las encargadas de formar el cuerpo del embrión y parte de los anexos embrionarios (amnios, saco vitelino, cordón umbilical y alantoides). Por su parte, las células del trofoblasto se irán aplanando paulatinamente para constituir un delgado epitelio monoestratificado, y serán las encargadas de formar parte de los anexos extraembrionarios (corion y placenta) (**Figura 7-2B**). Gracias al blastocele, en las siguientes etapas del desarrollo se facilitará la migración de células para dar lugar al disco embrionario bilaminar y trilaminar, así como el endodermo extraembrionario y el mesodermo extraembrionario (corion). El polo del blastocisto donde se encuentra el embrioblasto recibe el nombre de ***polo embrionario***, mientras que el polo opuesto se denomina ***polo abembrionario***.

En el ratón, se ha mencionado que el factor de crecimiento de fibroblastos 4 (FGF-4, ***fibroblast growth factor 4***) es secretado por las células del embrioblasto, el cual actúa sobre las células del trofoblasto para que este continúe con intensa actividad mitótica. De igual manera, se ha señalado que el factor de transcripción Cdx-2 es muy importante para la diferenciación del trofoblasto, favoreciendo la polarización de las células trofoblásticas y sus divisiones mitóticas. Por el contrario, en las células del embrioblasto se ha visto que se expresan *OCT-4, NANOG* y *SOX-2*, los cuales mantienen la actividad y diferenciación de las células que lo componen. Poco se sabe en la actualidad sobre este control molecular del desarrollo del trofoblasto y del embrioblasto en los humanos.

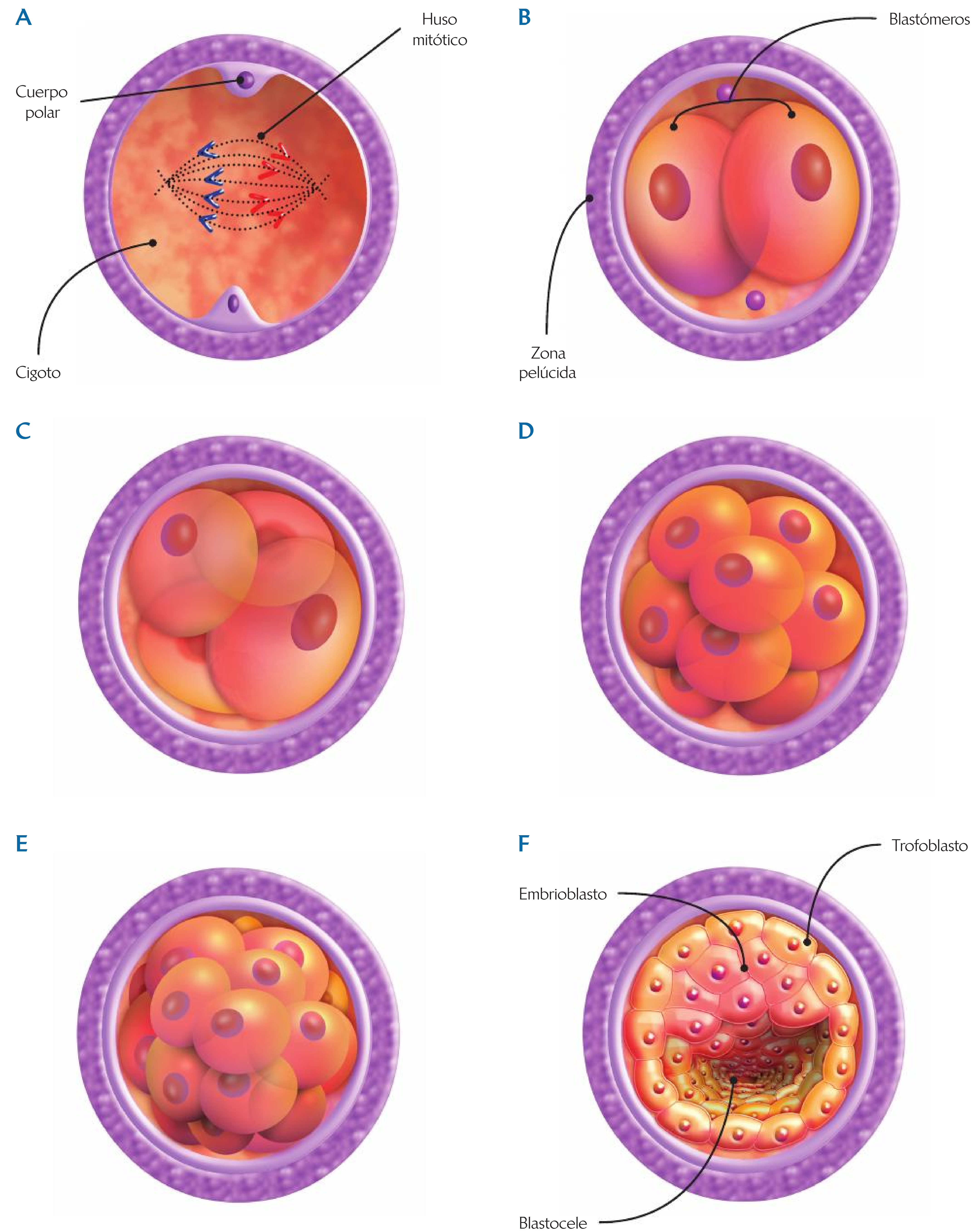


Figura 7-1. Proceso de segmentación. **A.** Se ha formado ya el huso mitótico y está comenzando la primera división mitótica. **B.** Etapa de dos células. Como resultado de la primera división celular, se han formado los dos primeros blastómeros. **C.** Etapa de cuatro células. Cada uno de los blastómeros entra nuevamente en división y ya hay cuatro blastómeros. **D.** Etapa de ocho células. Ha ocurrido una nueva división mitótica y ya se observan ocho blastómeros; durante esta etapa ocurre el fenómeno de compactación. Proceso de segmentación. **E.** Etapa de mórula. Existen de 16 a 32 blastómeros que forman una esfera compacta parecida al fruto de la morera. **F.** Etapa de blastocisto temprano. Los blastómeros se han distribuido formando una capa externa, el trofoblasto, y una capa interna, el embrioblasto. Entre estas capas se forma una cavidad, el blastocele. Nótese que durante todo este proceso de segmentación el embrión está incluido dentro de la zona pelúcida

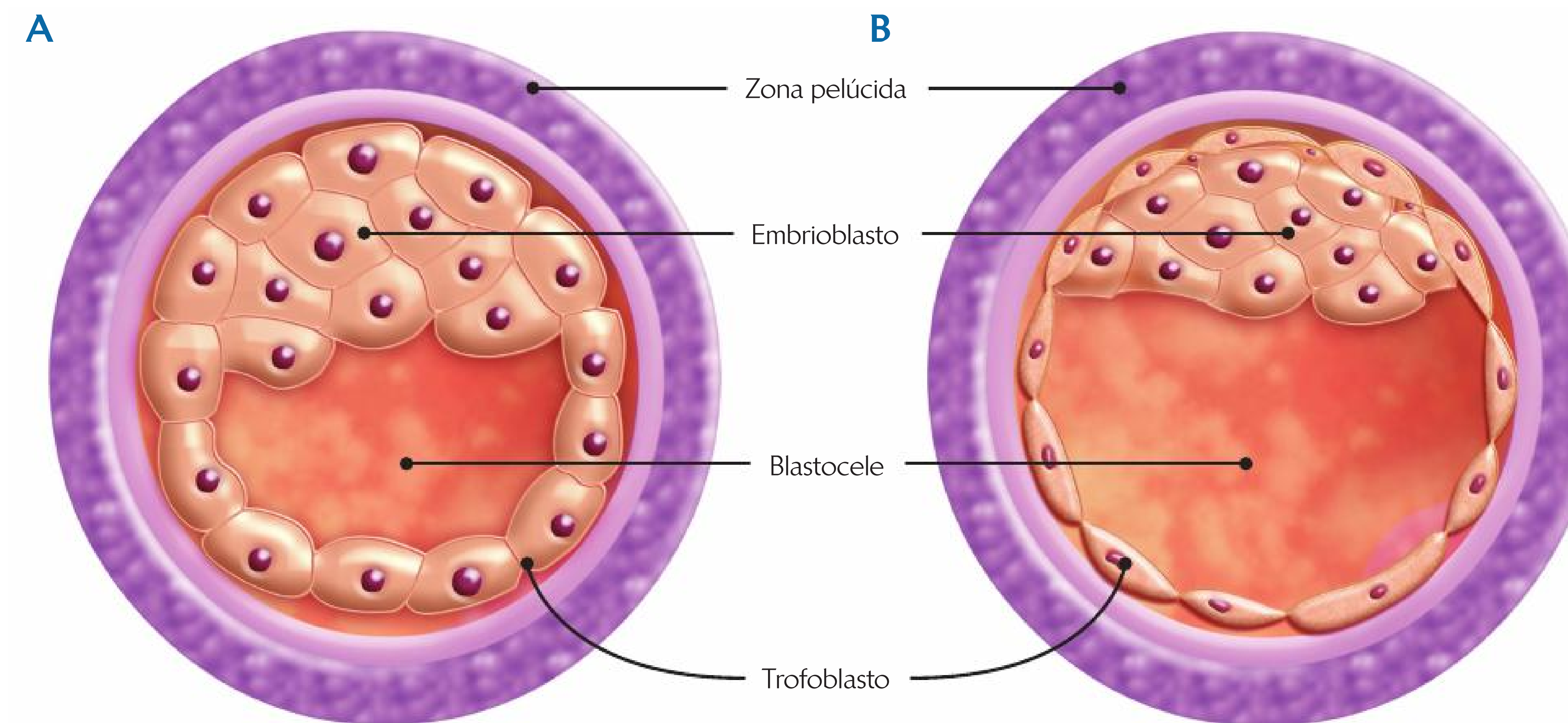


Figura 7-2. Etapa de blastocisto. A. Blastocisto temprano. Se han formado ya el trofoblasto, el embrioblasto y el blastocele. Nótese la forma cúbica de las células del trofoblasto. B. Blastocisto tardío. En general, la morfología del blastocisto es similar, pero las células del trofoblasto se han aplanado y el blastocele es más grande. La zona pelúcida rodea al trofoblasto

TRANSPORTE DEL EMBRIÓN DURANTE LA PRIMERA SEMANA

Durante la primera semana, el embrión se encuentra en el interior de las tubas uterinas, viajando en dirección a la cavidad del útero.

Como fue señalado antes, durante los primeros 4 o 5 días después de la fertilización, el embrión que está incluido dentro de la zona pelúcida se ubica en el interior de la tuba uterina y, desde el sitio de la fertilización, está siendo desplazado por las contracciones musculares de la tuba en dirección a la cavidad uterina (**Figura 7-3**). **Durante este tránsito, la zona pelúcida se** encarga de proteger a los blastómeros del rozamiento contra las paredes de la tuba y de evitar que el embrión se implante a este nivel. Las rápidas divisiones celulares y la presencia de la zona pelúcida impiden que los blastómeros aumenten de tamaño, por lo que el volumen total de todo el blastocisto (es decir, la suma de todos los blastómeros) sigue siendo el mismo que el que tenía el cigoto (**Figuras 7-1 y 7-2**).

Aproximadamente al día 5 ± 1, el embrión en etapa de blastocisto llegará a la cavidad uterina procedente de la tuba, flotará libre en el útero durante 1 o 2 días y, finalmente, romperá la zona pelúcida y comenzará a implantarse en el endometrio uterino, proceso que le llevará al embrión toda la segunda semana del desarrollo y que será visto a detalle en el siguiente capítulo.

POTENCIALIDAD CELULAR. IMPRONTA GENÓMICA

A medida que avanza el proceso de segmentación, los blastómeros van perdiendo su capacidad formadora de tejidos y activan o inactivan genes de origen materno o paterno, con lo que se regula el desarrollo del embrión y sus anexos.

El cigoto es una célula diploide con el potencial de dar origen a la totalidad de las células embrionarias y sus anexos. Por esta característica del cigoto se le considera una célula ***totipotencial,*** es decir, capaz de formar un organismo completo con todos sus anexos, ya que se pueden expresar todos los genes de su DNA. Esta capacidad formadora de todo tipo de tejidos la conservan los primeros seis a ocho blastómeros, cada uno de los cuales, si se le separa del resto, es capaz de originar un embrión completo con sus anexos.

Conforme el embrión avanza en su desarrollo y van ocurriendo más divisiones celulares, estas células se van diferenciando hacia distintas funciones y tipos celulares, lo cual se debe a que en su DNA se van apagando genes que ya no van a necesitar expresar dichas células; entre más avanza el desarrollo, más genes se apagan y van restringiendo a las células de formar diferentes estirpes celulares. A esto se le llama ***pluripotencialidad*, y a las células que la presentan se les denomina** *células pluripotenciales*; **esta capacidad para formar muchas** estirpes celulares, pero ya no un organismo completo y sus anexos, la tienen por ejemplo los blastómeros en la etapa de mórula y blastocisto. A estas células pluripotenciales también se les llama ***células madre embrionarias*** (***stem cells***, en inglés). Conforme estas células madre embrionarias vayan teniendo nuevas divisiones celulares, más irán restringiendo su capacidad formadora de distintos tipos celulares, es decir, van siendo menos pluripotentes, aunque generalmente más diferenciadas. Durante la vida prenatal, prácticamente todas las células del cuerpo pierden su capacidad pluripotencial, aunque en los tejidos que necesitan renovación constante durante toda la vida prenatal y posnatal se conserva cierto grado de potencialidad para regenerar dichos tejidos, y a estas células se les llama ***células multipotenciales.***

Así, las células multipotenciales también pueden considerarse como otro tipo de células madre o ***stem cells***, pero que ya no son capaces de originar muchas estirpes celulares, sino

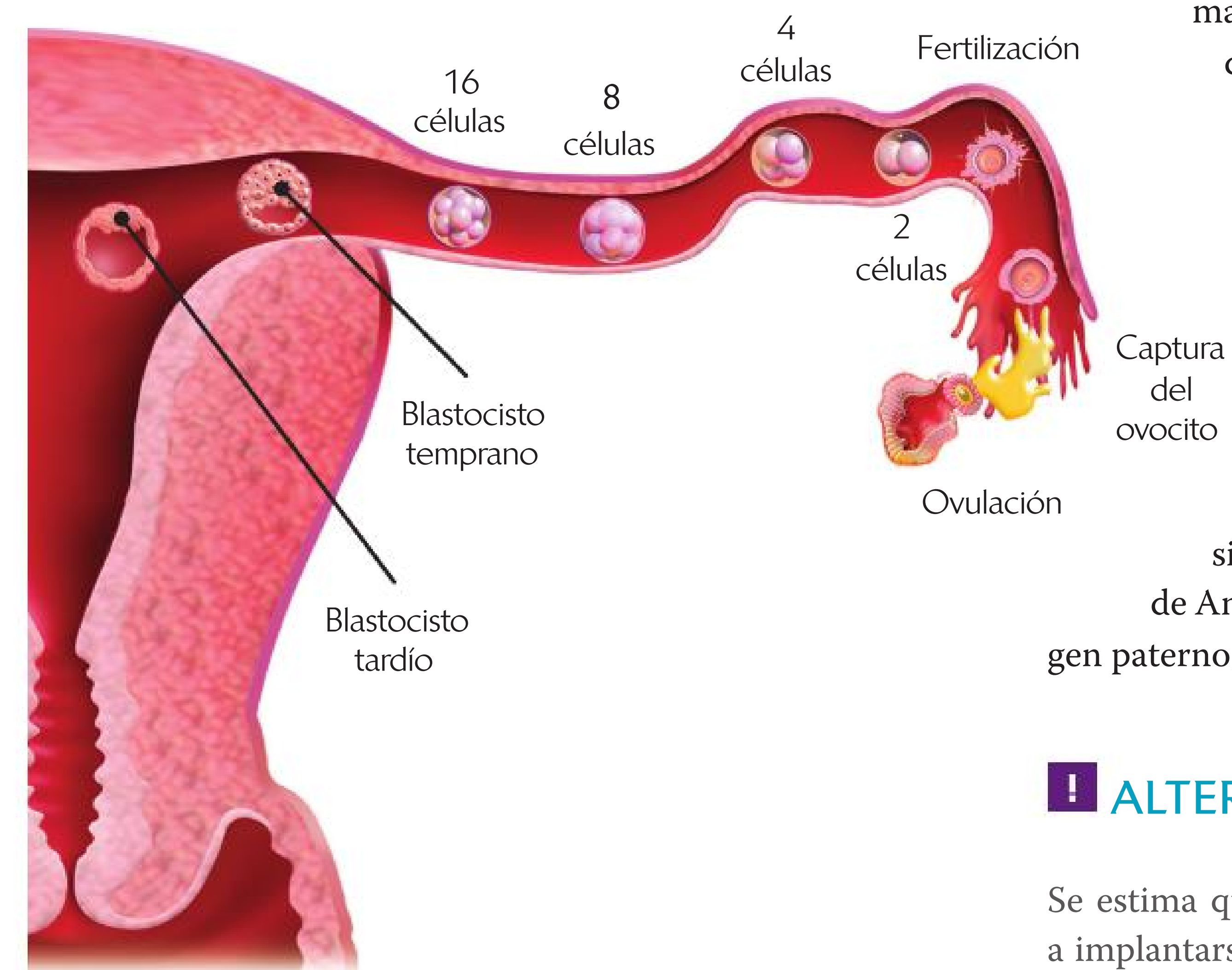


Figura 7-3. Resumen desde la ovulación hasta la llegada del blastocisto a la cavidad uterina. Aproximadamente en el décimo cuarto día del ciclo ocurre la ovulación, durante la cual el ovocito abandona el folículo maduro. El ovocito es capturado por las fimbrias de las tubas uterinas y llevado al interior de estas, desde donde comienza a desplazarse en dirección al útero. La fertilización suele ocurrir a nivel de la ámpula de la tuba, formándose el cigoto, que inmediatamente inicia una mitosis para dar lugar a los dos primeros blastómeros. Durante el trayecto hacia la cavidad uterina, los blastómeros tienen varias mitosis hasta transformarse en un blastocisto

solo células del tipo celular del tejido al que pertenecen. Estas células se pueden encontrar en la mayoría de los órganos durante toda la vida posnatal, incluidas en las células ya diferenciadas de ese órgano, pero que siguen siendo capaces de dar origen a los distintos tipos celulares de ese órgano específico cuando se necesitan renovar dichas poblaciones celulares. El mejor ejemplo para ilustrar esta multipotencialidad se encuentra en la médula ósea, donde constantemente y durante toda la vida se están generando las diferentes poblaciones de células sanguíneas.

Con respecto a la impronta genómica o impronta genética (*imprinting*, en inglés), se trata de un fenómeno que implica la diferente expresión de algunos genes que son expresados de manera distinta según hayan sido heredados del padre o de la madre. La mayoría de los genes se expresan en sus dos alelos, el materno y el paterno, pero existe una minoría de genes (menos del 1%) que se expresan predominante o exclusivamente en solo uno de los alelos y el otro no se transcribe. Durante el desarrollo normal temprano, los genes maternos parecen ser más importantes para el desarrollo del embrión, mientras que los heredados del padre lo son para los anexos extraembrionarios. Este fenómeno también se puede ver en la patología, por ejemplo en la deleción 15q12, en la que si ocurre en el gen materno da origen al síndrome de Angelman, y si ocurre esta misma deleción, pero en el gen paterno, da lugar al síndrome de Prader-Willi.

! ALTERACIONES DE LA SEGMENTACIÓN

Se estima que alrededor del 30% de los cigotos nunca llegan a implantarse por diferentes causas, tales como los trastornos genéticos o cromosómicos graves (p. ej., poliespermia) o por la acción de agentes ambientales (teratogénicos), de tal forma que dichos cigotos se pierden sin que siquiera se sepa de su existencia. En esta primera semana del desarrollo, el embrión es muy susceptible a la acción de los agentes teratogénicos, pero dada la gran capacidad de regulación que tienen los blastómeros durante los primeros días, en muchas ocasiones el embrión es capaz de reponerse a dicha agresión teratogénica, y aun cuando se pierdan algunos blastómeros, los restantes pueden dar lugar a un organismo normal; por el contrario, cuando el embrión no logra reponerse a la agresión teratogénica, muere y es eliminado de forma temprana, o da lugar a alteraciones morfológicas mayores que pueden ocasionarle la muerte durante la etapa prenatal o pueden dar lugar a recién nacidos con errores graves de la morfogénesis y a veces incompatibles con la vida posnatal.

Otra alteración que puede ocurrir durante la primera semana es que dé lugar a embarazos múltiples debido a la separación de blastómeros durante las primeras fases de la segmentación y a la totipotencialidad que caracteriza a estos primeros blastómeros, dando origen a gemelos monocigóticos independientes o unidos (siameses). Este punto será revisado *in extenso* en el **Capítulo 13**.

RESUMEN

- La etapa embrionaria se divide en período presomítico (que comprende desde la fertilización hasta la mitad de la segunda semana) y período somítico (de la mitad de la segunda semana al final de la octava), y el límite entre ambos lo marca la aparición de las primeras somitas.
- La etapa embrionaria se divide en 23 estadios u horizontes del desarrollo, que están basados en las características cualitativas y cuantitativas del embrión en ese momento y que son de gran utilidad para determinar la edad morfológica real del embrión fuera del claustro materno.
- Durante la primera semana ocurren los procesos de segmentación y blastulación, todo esto en el interior de las tubas uterinas.
- La *segmentación* consiste en rápidas divisiones mitóticas que se inician inmediatamente después de la fertilización y que dan lugar a un embrión formado por varios blastómeros (dos, cuatro, ocho, etc.). Durante esta etapa ocurre el fenómeno de compactación.
- La blastulación corresponde a la formación del blastocisto, en el cual los blastómeros se redistribuyen conformando una esfera de células en donde los blastómeros periféricos forman el trofoblasto, que dará origen a membranas extraembrionarias, y los internos constituyen un compacto grupo celular denominado *embrioblasto*, a partir del cual surgirá el cuerpo del embrión. Entre el embrioblasto y el trofoblasto se forma una cavidad, el blastocele.
- Mientras ocurren la segmentación y la blastulación, el embrión constituido por los blastómeros está incluido dentro de la zona pelúcida.
- Los primeros blastómeros (seis a ocho) tienen la característica de ser totipotenciales, es decir, cada uno de ellos es capaz de formar un organismo completo con sus anexos. Conforme se incrementa el número de blastómeros, se va perdiendo esta capacidad de formar un organismo completo y se vuelven pluripotenciales y más tarde multipotenciales, características que algunas estirpes celulares conservarán hasta la vida posnatal.

AUTOEVALUACIÓN

Visita el sitio web complementario para resolver las siguientes preguntas:

( ) 1. ¿Cuál de los siguientes enunciados corresponde a la segmentación humana?
a. Presenta divisiones celulares sincrónicas
b. Se caracteriza por aumento de tamaño de los blastómeros
c. Concluye con la formación de 12 a 16 blastómeros
d. La compactación comienza a partir de la etapa de ocho células

( ) 2. Al final de la primera semana después de la fertilización, el embrión se encuentra en la etapa de:
a. Cigoto
b. Mórula
c. Gástrula
d. Blastocisto

( ) 3. Nombre de la estructura constituida por un conjunto de 8 a 16 blastómeros:
a. Gástrula
b. Mórula
c. Néurula
d. Blastocisto

( ) 4. Las siguientes aseveraciones son verdaderas respecto al proceso de compactación, EXCEPTO:
a. Ocurre cuando existen aproximadamente ocho blastómeros
b. Sucede aproximadamente a las 48 h
c. Externamente presenta uniones de tipo intersticial
d. Se forman microvellosidades

( ) 5. Las células del embrioblasto son un ejemplo de:
a. Célula totipotencial
b. Célula pluripotencial
c. Célula multipotencial
d. Célula unipotencial

( ) 6. Es una de las características de la segmentación en los humanos:
a. Parcial
b. Simétrica
c. Asincrónica
d. Exponencial

( ) 7. ¿Qué importancia tiene la compactación de los blastómeros?
a. Facilita la segmentación
b. Da origen al hipoblasto
c. Inicia el desarrollo del blastocisto
d. Causa pérdidas de las uniones intracelulares

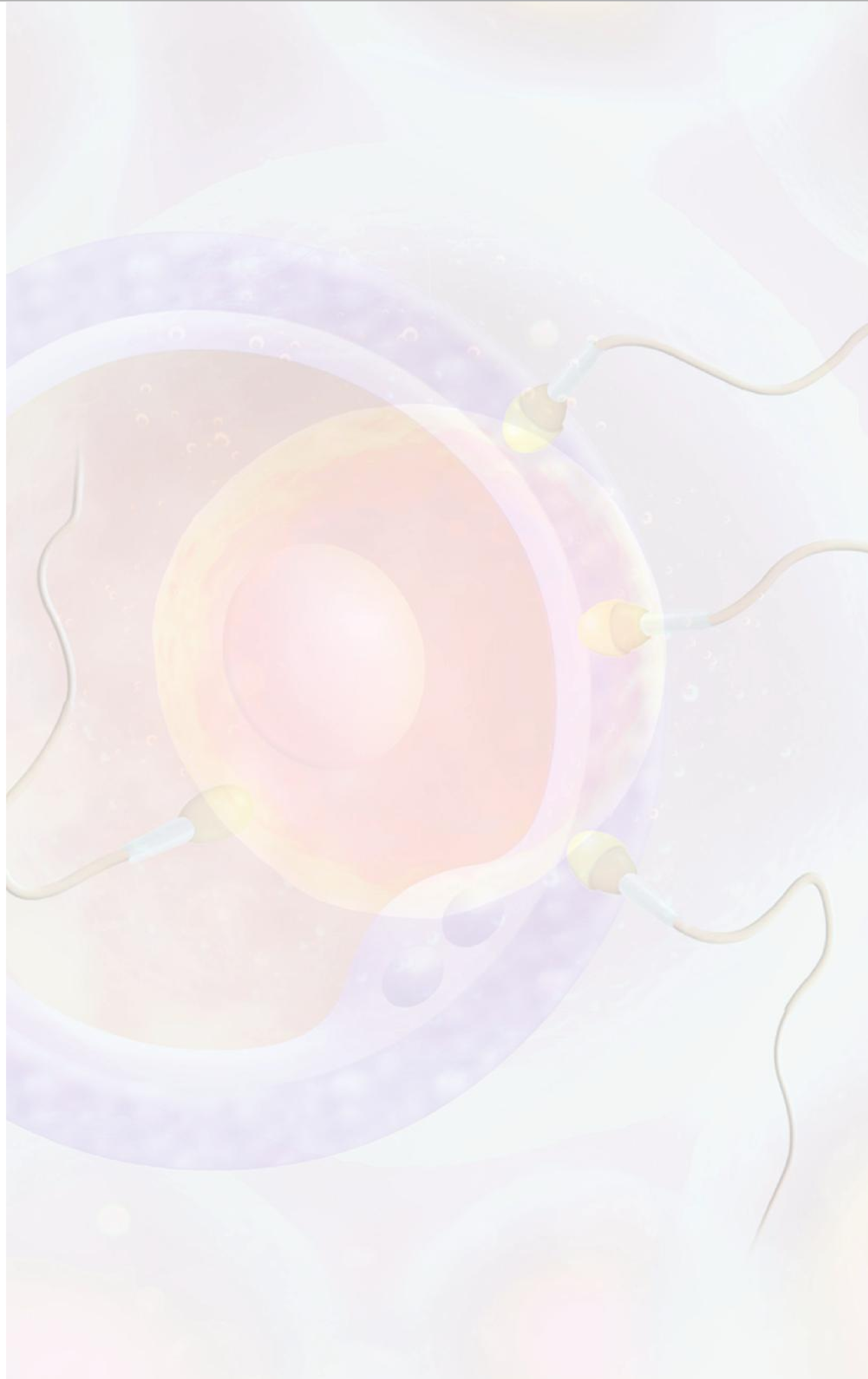
( ) 8. Es la etapa que sigue a la segmentación:
a. Neurulación
b. Blastulación
c. Gastrulación
d. Embrionaria somítica

( ) 9. El fenómeno de compactación ocurre en la etapa de:
a. Segmentación
b. Blastulación
c. Gastrulación
d. Tubulación

( ) **10.** Del embrioblasto se va a originar:
a. El trofoblasto
b. El blastocele
c. El cuerpo del embrión
d. Los anexos embrionarios

 VISITA EL SITIO WEB Y ENCONTRARÁS:

- Figuras
- Embriofetoteca
- Enlaces de interés
- Lecturas recomendadas



CAPÍTULO 8

DESARROLLO EMBRIONARIO PRESOMÍTICO: LA SEGUNDA SEMANA

Manuel Arteaga Martínez
Isabel García Peláez
Teófilo Toledo Hiray

OBJETIVOS

- Conocer los cambios principales que ocurren en el embrión durante la segunda semana del desarrollo.
- Entender el mecanismo de blastulación que da lugar a la formación del disco embrionario bilaminar.
- Identificar el epiblasto, el hipoblasto, la cavidad amniótica y el saco vitelino primitivo.
- Entender el mecanismo de implantación del embrión en el endometrio.
- Correlacionar entre sí los procesos de blastulación y de implantación.

INTRODUCCIÓN

La segunda semana del desarrollo embrionario es de gran importancia, ya que en ella el blastocisto que se formó en los últimos días de la primera semana experimenta una serie de cambios que dan lugar al disco embrionario bilaminar, precursor del ectodermo, mesodermo y endodermo. De manera simultánea a la formación de este disco embrionario bilaminar, ocurre el proceso de implantación, mediante el cual el embrión forma una serie de estructuras que le darán protección durante la vida prenatal y le servirán como interfase de unión con la madre. A estas estructuras se les conoce como ***anexos embrionarios*****, cuyo desarrollo terminará algunas semanas** más adelante y a los que estará unido el embrión/feto hasta el momento del nacimiento. Si bien estos procesos de blastulación e implantación ocurren al mismo tiempo, se describirán por separado para su mejor comprensión.

BLASTULACIÓN. DISCO EMBRIONARIO BILAMINAR

La *blastulación* es el proceso mediante el cual, en el interior del blastocisto, se forman el disco embrionario bilaminar, la cavidad amniótica y el saco vitelino, este último revestido por el endodermo extraembrionario. Un poco más adelante, y como parte de este mismo proceso, se formarán el mesodermo extraembrionario y el celoma extraembrionario.

Cuando el blastocisto llega a la cavidad uterina procedente de la tuba (alrededor del día 5 ± 1), está incluido aún en la zona pelúcida y está formado por el trofoblasto, el embrioblasto y una cavidad en su interior denominada *blastocele* o *cavidad exocelómica* (**Figura 8-1A**). En este momento, el trofoblasto forma una capa epitelial de células aplanadas localizadas en toda la periferia del blastocisto y en íntima relación con la zona pelúcida. Por su parte, el embrioblasto está formado por un grupo compacto de células poligonales, algunas de las cuales están en relación con células del trofoblasto y otras con el blastocele. El sitio donde se localiza el embrioblasto marca el polo embrionario del blastocisto, mientras que el polo opuesto se considera el polo abembrionario.

Hacia el día 7 ± 1, el embrioblasto, aún incluido en la zona pelúcida, se reorganiza formando una estructura discoidal, el disco embrionario bilaminar, el cual está constituido por dos capas de células: el epiblasto y el hipoblasto (**Figuras 8-1, 8-2 y 8-3**). Las células del epiblasto son cuboidales, mientras que las del hipoblasto son células aplanadas y quedan relacionadas con el blastocele. En un punto determinado del disco embrionario, las células del epiblasto establecen nexos de unión muy fuertes con las células del hipoblasto subyacentes y forman la placa precordal o membrana bucofaríngea; dicha placa señala el sitio futuro de la boca y es un organizador importante de la región de la cabeza, al indicar lo que va a ser el extremo cefálico del embrión. Algo parecido está ocurriendo en el extremo opuesto de la placa precordal, donde también se establece una fuerte unión entre las células del epiblasto y el hipoblasto, donde se constituye la placa anal. En esta etapa de disco embrionario bilaminar, las células del epiblasto y del hipoblasto son pluripotenciales, morfológicamente semejantes entre sí y aún no están determinadas para formar ningún tipo específico de tejido, cuya diferenciación ulterior dependerá del entorno en el que se encuentre.

Entre el epiblasto y el trofoblasto se forma un pequeño espacio, la cavidad amniótica primitiva, que rápidamente aumenta de tamaño. A partir de las células del epiblasto comienzan a surgir células que, apoyadas en las células del trofoblasto, van formando una cubierta epitelial, a manera de cúpula, sobre la cavidad amniótica primitiva; dichas células reciben el nombre de *amnioblastos* y la cubierta epitelial que van formando constituirá el amnios (**Figura 8-1C,D**).

Un proceso parecido está ocurriendo en el hipoblasto, de donde surgen células que, apoyadas en las del trofoblasto, van migrando para formar una delgada capa que recubre la superficie interna de las células del trofoblasto y que deja en su interior al blastocele. A estas células que surgieron del hipoblasto y que van tapizando el blastocele se les denomina *endodermo extraembrionario*, y a la cavidad que queda en su interior se le llama *saco vitelino primario* (**Figura 8-1C,D**).

A partir del día 11 ± 1, del endodermo extraembrionario comienzan a liberarse células que pierden sus características epiteliales, se transforman en células mesenquimatosas y van ubicándose entre el endodermo extraembrionario y el trofoblasto; esta nueva población celular constituye el mesodermo extraembrionario (**Figura 8-2A**). Esta nueva capa celular prolifera rápidamente separando al endodermo extraembrionario y al amnios del trofoblasto. Uno o dos días más tarde, en el mesodermo extraembrionario comienzan a formarse espacios que poco a poco van confluyendo entre sí y que finalmente van a dar origen a una gran cavidad, el celoma extraembrionario (**Figura 8-2B,C**). Esta nueva cavidad alcanza casi toda la periferia del blastocisto, dejando solo una pequeña banda de mesodermo extraembrionario, el tallo de conexión, que mantiene unido al disco embrionario bilaminar, a la cavidad amniótica y al saco vitelino con la pared del trofoblasto. Como consecuencia de la formación del celoma extraembrionario, las células del mesodermo extraembrionario quedan formando dos capas: una que reviste al trofoblasto, el mesodermo extraembrionario somático, y la otra que recubre a la cavidad amniótica y al saco vitelino, el mesodermo extraembrionario esplácnico (**Figura 8-2C**).

Mientras todo esto está ocurriendo, el saco vitelino se va estrechando paulatinamente hasta quedar dividido en dos partes: una de ellas, la mayor, sigue quedando relacionada con el hipoblasto y recibe el nombre de *saco vitelino secundario*, mientras que la otra, más pequeña, queda como un remanente que terminará por desaparecer unos días más tarde (**Figura 8-2C**).

IMPLANTACIÓN

La *implantación* es el proceso mediante el cual el embrión se introduce en la capa funcional del endometrio, donde permanecerá durante toda la gestación.

En el día 5 ± 1 después de la fertilización, el blastocisto incluido en la zona pelúcida llegará a la cavidad uterina, donde flotará libremente durante 1 o 2 días y, a partir del día 7 ± 1, iniciará el proceso de implantación o nidación (**Figura 8-4**). Para que pueda ocurrir este proceso, es necesario que el endometrio esté preparado para recibirlo y que el embrión abandone la zona pelúcida.

Con respecto al endometrio, la progesterona y los estrógenos producidos por el cuerpo lúteo en el ovario deben haberle provocado un importante incremento en el espesor de su capa funcional, y sus glándulas generado una importante cantidad de secreciones ricas en glucógeno. Las arterias espirales deben estar muy desarrolladas y deben haberse formado espacios o lagunas venosas de gran tamaño. El epitelio endometrial para este momento (aproximadamente 20 días después del inicio del ciclo) estará secretando hacia la cavidad uterina algunas sustancias, entre las que destacan colagenasa, fibronectina, laminina y sulfato de heparano. Todos estos cambios

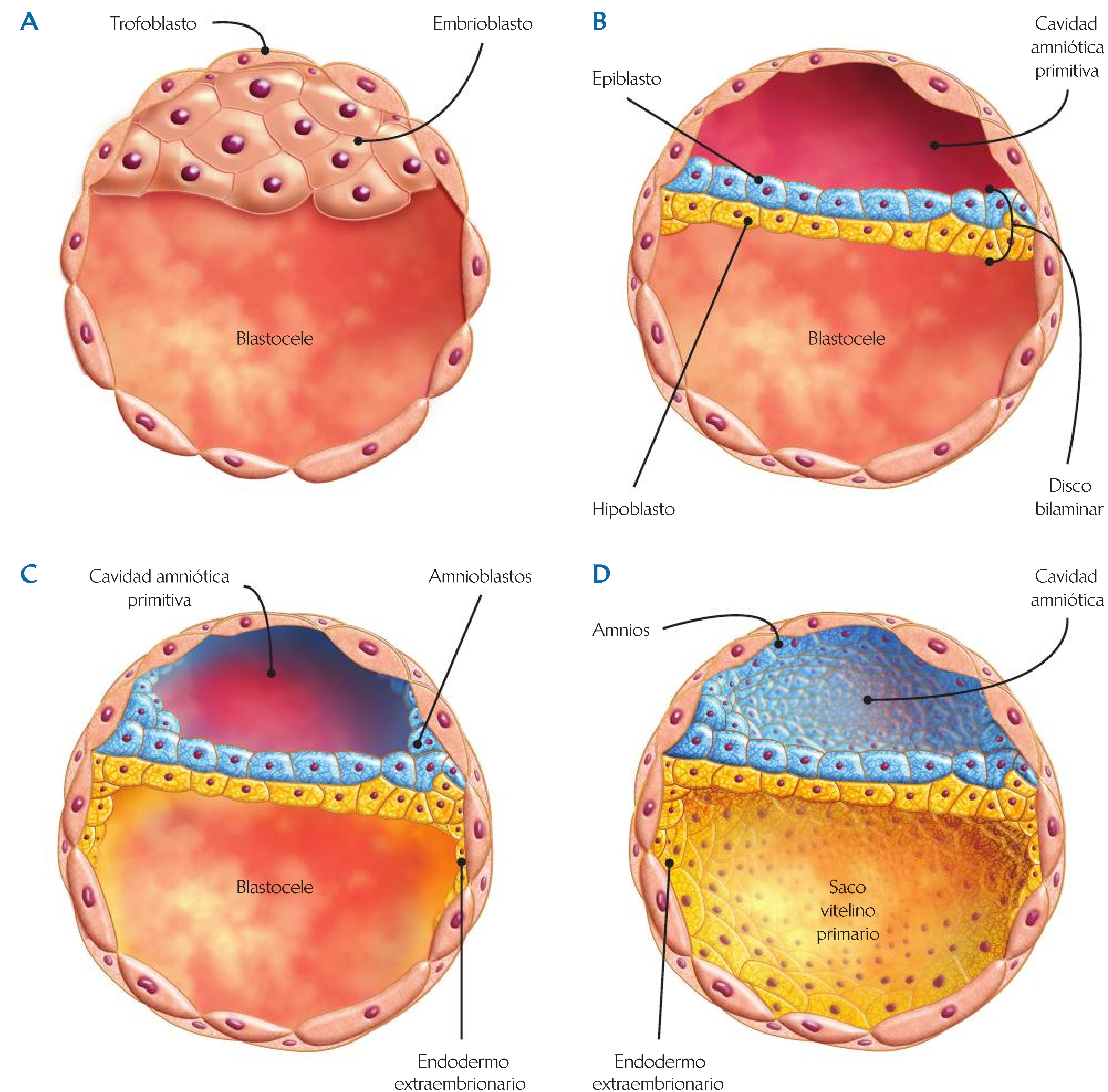


Figura 8-1. Formación del disco embrionario bilaminar. **A.** Blastocisto tardío (día 5 a 6 ± 1) que muestra el trofoblasto, el embrioblasto y la cavidad del blastocele. **B.** Las células del embrioblasto se han distribuido formando el disco embrionario bilaminar con dos capas de células: el epiblasto y el hipoblasto (día 6 a 7 ± 1). Obsérvese la presencia de una nueva cavidad por encima del epiblasto: la cavidad amniótica primitiva. **C.** A partir del epiblasto están surgiendo los amnioblastos, y del hipoblasto se está originando el endodermo extraembrionario (día 7 a 8 ± 1). **D.** Los amnioblastos han revestido totalmente la cavidad por encima del epiblasto formando la cavidad amniótica definitiva (día 9 a 10 ± 1). De igual manera, el endodermo extraembrionario recubrió íntegramente al blastocele dando origen al saco vitelino primario

generan un ambiente propicio para que el embrión pueda atravesar el epitelio endometrial e implantarse en la capa funcional del endometrio.

Por su parte, el trofoblasto, estimulado por las células del embrioblasto, comienza a producir estripsina, que va digiriendo la zona pelúcida, produciéndose un orificio en esta capa por el cual escapa el embrión y sale de la zona pelúcida, proceso conocido como ***eclosión del blastocisto*** (**Figura 8-4**). Una vez que el embrión ha abandonado la zona pelúcida, el trofoblasto comienza a producir colagenasa, estreptomelisina y activador de plasminógeno, sustancias complementarias a las que está fabricando el epitelio endometrial y que facilitarán la adhesión del embrión al endometrio y el inicio de la implantación.

Por lo general, el contacto entre el trofoblasto y el epitelio endometrial se realiza en el polo embrionario, lo que sugiere que de alguna forma el embrioblasto participa en el proceso. Una vez que se ha adherido el trofoblasto al epitelio endometrial, comienzan a proliferar sus células con rapidez y forma dos capas: una capa interna de células aplanadas, el ***citotrofoblasto,*** y una capa externa de células en las que no es posible apreciar sus límites intercelulares constituyendo una aparente masa multinucleada, el ***sincitiotrofoblasto*** (**Figura 8-5A**).

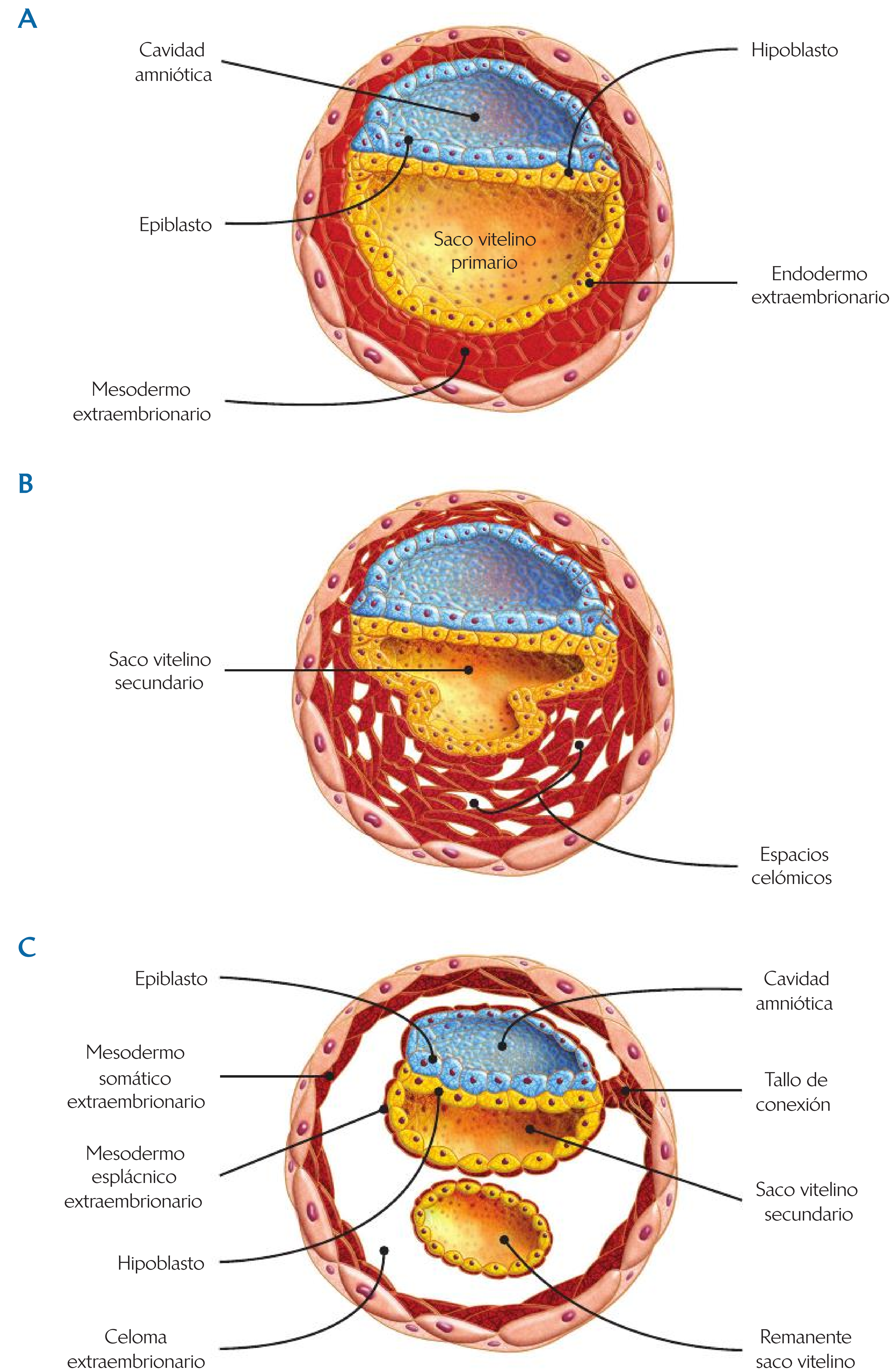


Figura 8-2. Formación del celoma extraembrionario. **A.** Del endodermo extraembrionario se han desprendido células que se sitúan entre este y las células del trofoblasto, constituyendo el mesodermo extraembrionario, que rodea totalmente al saco vitelino y la cavidad amniótica (día 11 ± 1). **B.** En el mesodermo extraembrionario comienzan a formarse unos huecos entre las células dando lugar a los espacios celómicos (día 12 ± 1). El saco vitelino comienza a dividirse en dos partes. **C.** Los espacios celómicos confluyen y forman una gran cavidad dentro del trofoblasto, el celoma extraembrionario (día 13 ± 1). Las células del mesodermo extraembrionario dan origen a una delgada capa que reviste el interior de las células del trofoblasto y el exterior del saco vitelino y de la cavidad amniótica, el mesodermo somático extraembrionario y el mesodermo esplácnico extraembrionario, respectivamente. Hay una zona del mesodermo extraembrionario que persiste y forma el tallo de conexión, el cual mantendrá unido al trofoblasto al disco embrionario bilaminar, a la cavidad amniótica y al saco vitelino secundario. El saco vitelino ha quedado totalmente dividido en dos: el saco vitelino secundario que queda unido al hipoblasto, y el remanente del saco vitelino que terminará por desaparecer

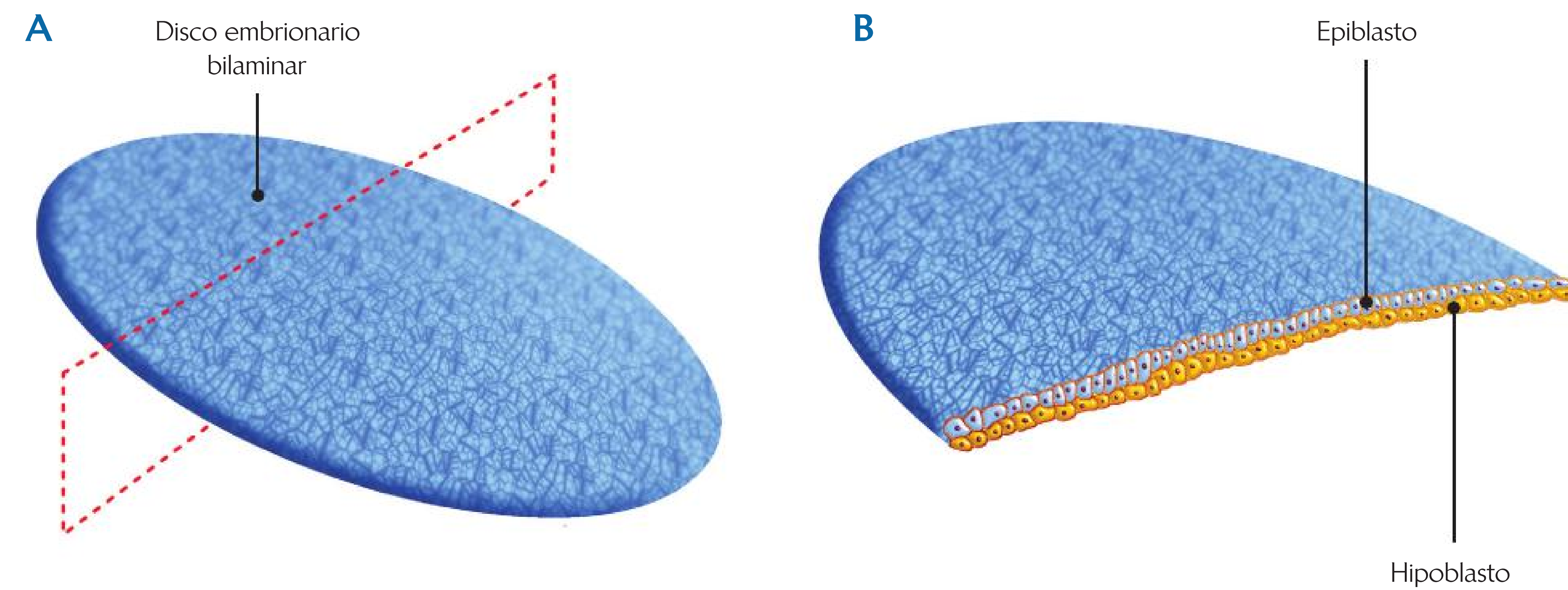


Figura 8-3. Disco embrionario bilaminar. **A.** Vista dorsal. **B.** Corte transversal que muestra sus dos capas: el epiblasto y el hipoblasto

El sincitiotrofoblasto rompe el epitelio endometrial y comienza a introducirse en el estroma de la capa funcional del endometrio formando una serie de digitaciones, que rápidamente progresan hacia el interior del estroma y arrastran consigo el trofoblasto y su contenido. Las células del sincitiotrofoblasto comienzan a producir una hormona, la gonadotropina coriónica humana (**hCG**, ***human chorionic gonadotropin***), que se incrementa en relación directa con el crecimiento de la masa del sincitiotrofoblasto (**Figura 8-5**). **Esta hormona pasa al torrente** circulatorio materno y llega al ovario de la mujer, donde actúa sobre el cuerpo lúteo evitando su degeneración y transformándolo en cuerpo lúteo del embarazo; la hormona es eliminada por el riñón de la madre, por lo que puede ser detectada en la orina y en la sangre materna, y constituye una prueba de diagnóstico precoz del embarazo. El sincitiotrofoblasto prolifera con gran rapidez, lo que le permite al embrión ir penetrando en el estroma uterino y a la vez ir rodeando todo el trofoblasto.

Para el día 8 ± 1, la mayor parte del saco trofoblástico está ya albergada en el estroma endometrial y solo asoma una pequeña parte de él fuera del epitelio endometrial; conforme avanza el sincitiotrofoblasto, va destruyendo glándulas endometriales y vasos sanguíneos, quedando incluidos los restos celulares de estos tejidos destruidos dentro de la masa citoplasmática del sincitiotrofoblasto, en la que se empiezan a observar pequeños espacios denominados ***lagunas*** o ***espacios lacunares*** (**Figura 8-5B**). **En el** día 9 ± 1, ya todo el saco trofoblástico ha penetrado en el endometrio y comienza a regenerarse el epitelio endometrial, mientras que los espacios lacunares van confluyendo unos con otros formando redes lacunares, en cuyo interior encontramos glucógeno, mucinas, lípidos y restos de células sanguíneas, producto de la destrucción del tejido endometrial; en la periferia del trofoblasto comienzan a proliferar y acumularse algunas células trofoblásticas formando las vellosidades coriónicas primarias (**Figura 8-5C**). **Para el día 12 o 13 ± 1, se restablece totalmente el epitelio** endometrial quedando totalmente oculto el saco trofoblástico, y las redes lacunares confluyen con vasos sanguíneos maternos, por lo que por medio de ellas comienza a circular sangre materna y se forman los espacios intervellosos de la futura placenta; en esta etapa las vellosidades coriónicas primarias se transforman en vellosidades coriónicas secundarias (**Figura 8-5D**).

La capacidad invasora del sincitiotrofoblasto continúa e intenta introducirse cada vez más, y de no ser por la llamada “reacción decidual”, no pararía sino hasta llegar a la capa basal del endometrio e incluso hasta el miometrio.

Reacción decidual

Esta reacción es producida por la invasión del trofoblasto e impide que este penetre hasta la capa basal del endometrio. Mientras ocurre la implantación, las células del estroma endometrial que están en contacto con el sincitiotrofoblasto se edematizan y acumulan glucógeno y lípidos, deteniendo la penetración del sincitiotrofoblasto; pronto estos cambios se extienden a todo el endometrio y a esta respuesta del estroma endometrial es a lo que se le llama ***reacción decidual***. **Durante la fase proges-**tacional, el endometrio es infiltrado por leucocitos, los cuales secretan la interleucina 2 que, de alguna manera, impide que el sistema inmunitario materno identifique al embrión como un cuerpo extraño y lo destruya, ya que hay que recordar que el embrión es antigénicamente diferente de la madre y, por lo tanto, podría ser atacado y destruido por las defensas maternas. Cuando la reacción decidual se propaga a todo el estroma endometrial, se puede ya designar a este último como ***decidua***, ya que no es otra cosa sino el endometrio durante el embarazo.

La decidua que queda por debajo del sitio de la implantación recibe el nombre de ***decidua basal***, y tiene arteriolas, vénulas y vasos linfáticos; posteriormente, formará tabiques incompletos y en conjunto producirán la parte materna de la placenta. Durante el embarazo, la decidua basal genera diversas sustancias en distintos momentos, tales como prolactina, relaxina, prostaglandinas y vitamina D, que son las encargadas de regular la contractilidad del miometrio según el momento. La prolactina y la relaxina ayudan a regular la motilidad del miometrio: si aumenta la prolactina, el miometrio se contrae y la relaxina la contrarresta. Las prostaglandinas se producen por acción de la oxitocina (que se elabora en la neurohipófisis) y favorecen la expulsión del feto durante el trabajo de parto. La vitamina D regula el metabolismo local del calcio, que controla al miometrio.

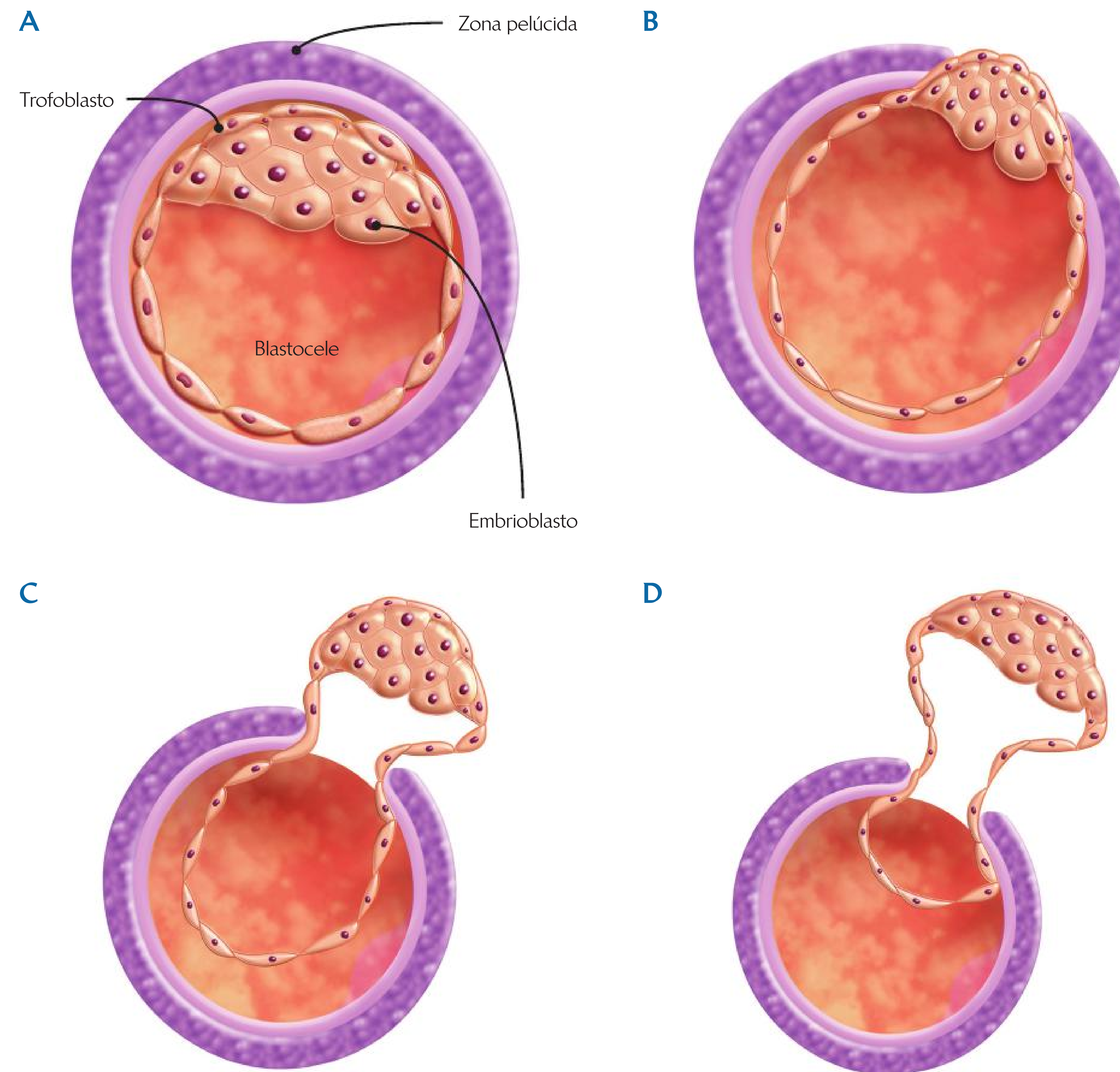


Figura 8-4. Eclosión del blastocisto. **A.** Blastocisto tardío aún dentro de la zona pelúcida (día 5 ± 1). **B.** La zona pelúcida comienza a romperse formando una perforación a través de la cual comienza a salirse el blastocisto por su polo embrionario. **C.** Gran parte del blastocisto ha atravesado ya la zona pelúcida. **D.** El blastocisto está a punto de abandonar totalmente la zona pelúcida

La decidua que recubre el sitio de la implantación se denomina ***decidua capsular***; carece de vasos sanguíneos y está en contacto con el corion liso. A medida que crece el feto, la decidua capsular sobresale hacia la cavidad uterina, y para el segundo trimestre del embarazo contacta con la decidua parietal desapareciendo la luz uterina.

Finalmente, la decidua parietal es el endometrio que no participa en la implantación y, por lo tanto, no está en contacto con el trofoblasto. Esta decidua se elimina durante el alumbramiento y el puerperio.

! ALTERACIONES DE LA IMPLANTACIÓN

El intrincado proceso de implantación puede fallar, teniendo como consecuencia la pérdida del embarazo o graves problemas durante la gestación, el parto o el período de alumbramiento. Algunas de estas alteraciones serán tratadas con mayor detalle en el **Capítulo 12**, en el apartado de *Placenta*.

Aborto espontáneo temprano

Se considera ***aborto espontáneo*** a la interrupción azarosa o involuntaria del embarazo antes de que el producto sea viable, es decir, con edad gestacional menor de 20 semanas o con un peso corporal del producto menor de 500 g. En los embarazos reconocidos, la frecuencia del aborto espontáneo oscila entre el 10 y 20% y se estima que aproximadamente el 30% de los embriones en etapa de segmentación o de blastocisto son abortados en las primeras 2 semanas posfertilización, antes de que la gestación pueda ser clínicamente reconocida. Entre las causas que se consideran pueden dar lugar a un aborto espontáneo temprano están los problemas cromosómicos graves del embrión, tales

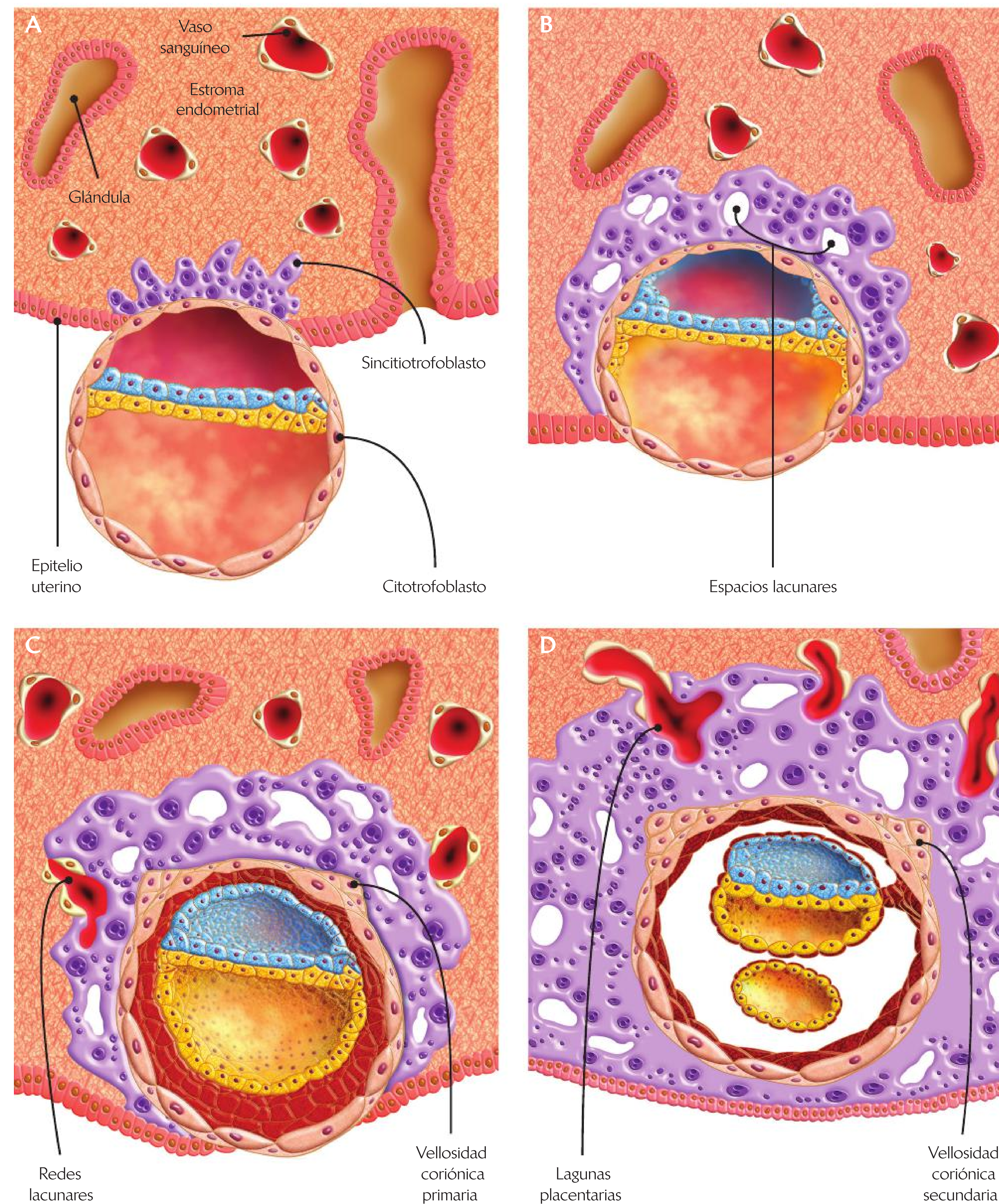


Figura 8-5. Implantación del blastocisto al endometrio. **A.** Inicio de la implantación (día 5 a 6 ± 1). Al contactar el epitelio uterino con el trofoblasto, este último prolifera dando origen al sincitiotrofoblasto; el resto de las células del trofoblasto forman el citotrofoblasto. **B.** El sincitiotrofoblasto ha aumentado de forma considerable permitiendo que la mayor parte del blastocisto se haya introducido al estroma endometrial (día 6 a 7 ± 1). En el sincitiotrofoblasto comienzan a formarse unos huecos: los espacios lacunares. **C.** Ha seguido creciendo el sincitiotrofoblasto destruyendo a su paso glándulas y vasos sanguíneos endometriales (día 11 a 12 ± 1). Entre las estructuras endometriales destruidas por el sincitiotrofoblasto están los vasos sanguíneos, los cuales empiezan a vaciar su contenido en los espacios lacunares que están confluyendo entre sí dando lugar a las redes lacunares. Comienzan a formarse las vellosidades coriónicas primarias por proliferación del citotrofoblasto, y el epitelio endometrial se ha reconstituido y casi oculta al blastocisto alojado en el endometrio. **D.** El epitelio endometrial se ha restablecido por completo ocultando el sitio de penetración del blastocisto (día 13 a 14 ± 1). Las redes lacunares se hacen más extensas, comenzando a surgir las lagunas placentarias. Las vellosidades coriónicas primarias se han convertido en secundarias al alojar en su interior al mesodermo somático extraembrionario

como la triploidía o las trisomías de la mayoría de los autosomas, la falta de eclosión del blastocisto de la zona pelúcida o la preparación inadecuada del endometrio durante la etapa progestacional, entre otras.

Implantación ectópica intrauterina

Como fue señalado en el **Capítulo 6**, el blastocisto idealmente debe implantarse en el fondo uterino. Cuando dicha implantación se realiza dentro del útero, pero no en esta zona, puede haber problemas durante el parto. La implantación y, por ende, la formación de la placenta puede realizarse en la mitad inferior del cuerpo del útero, inclusive en su parte más baja, obstruyendo parcial o totalmente el orificio cervical interno; a esta condición se le denomina ***implantación baja de la placenta*** o *placenta previa* (**Figura 8-6**), y entre más baja, más grave la situación, ya que puede provocar sangrado vaginal escaso o moderado durante el embarazo y sangrado abundante (hemorragia) en cuanto comienzan las contracciones uterinas al empezar el trabajo de parto.

Implantación ectópica extrauterina

Una situación aún más grave puede ocurrir si el blastocisto se implanta fuera del útero, ya que en casi todos los casos la gestación se pierde en las primeras semanas y pone en riesgo la vida de la madre. Su frecuencia oscila entre 1 por cada 80-250 embarazos y es una de las principales causas de morbimortalidad materna durante el primer trimestre del embarazo.

La mayoría de las implantaciones ectópicas extrauterinas ocurren en las tubas uterinas, a lo que se denomina *embarazo tubárico* (**Figura 8-6**). En estos, la implantación generalmente tiene lugar a nivel de la ampolla o del istmo. Cuando ocurre esta situación, la mujer presenta dolor abdominal, sangrado y signos de irritación del peritoneo, y la tuba puede llegar a romperse durante las primeras 8 semanas de la gestación, con la consecuente muerte del embrión y peligro inminente de muerte de la madre si no se le atiende con rapidez. Las causas por las que puede ocurrir un embarazo tubárico pueden ser múltiples, y la mayoría se relacionan con factores que retrasan o impiden el transporte del embrión en su camino hacia el útero, tales como enfermedad pélvica inflamatoria, adherencias u obstrucciones de las tubas.

Más raro puede ser que el blastocisto se implante en las fimbrias de las tubas, en el ovario o en la cavidad abdominal. Cuando hay un embarazo abdominal, lo más frecuente es que se implante en el fondo de saco rectouterino, desarrollándose la placenta en alguno de los órganos abdominopélvicos, pudiendo producir sangrado intraperitoneal. Se han informado casos excepcionales en los que un embarazo abdominal llegue a término y el nacimiento del bebé se realice a través de una incisión quirúrgica abdominal. También en raros casos se puede encontrar que un feto con implantación abdominal muera y no se detecte la situación; en estos casos se calcifica el feto y puede quedar momificado dentro de la cavidad abdominal durante muchos años (décadas); luego, puede llegar a ser detectado al realizar alguna cirugía a la mujer por cualquier otra causa ajena al embarazo abdominal que tuvo en algún momento de su vida.

Placenta acreta o adherida

Esta situación se presenta si falla la reacción decidual y la implantación del blastocisto llega más allá de la capa funcional del endometrio, alcanzando las vellosidades coriónicas las capas profundas del útero. Según el grado de profundidad al que lleguen las vellosidades, algunos autores consideran placenta ***acreta*** cuando solo alcanzan la capa basal del endometrio,

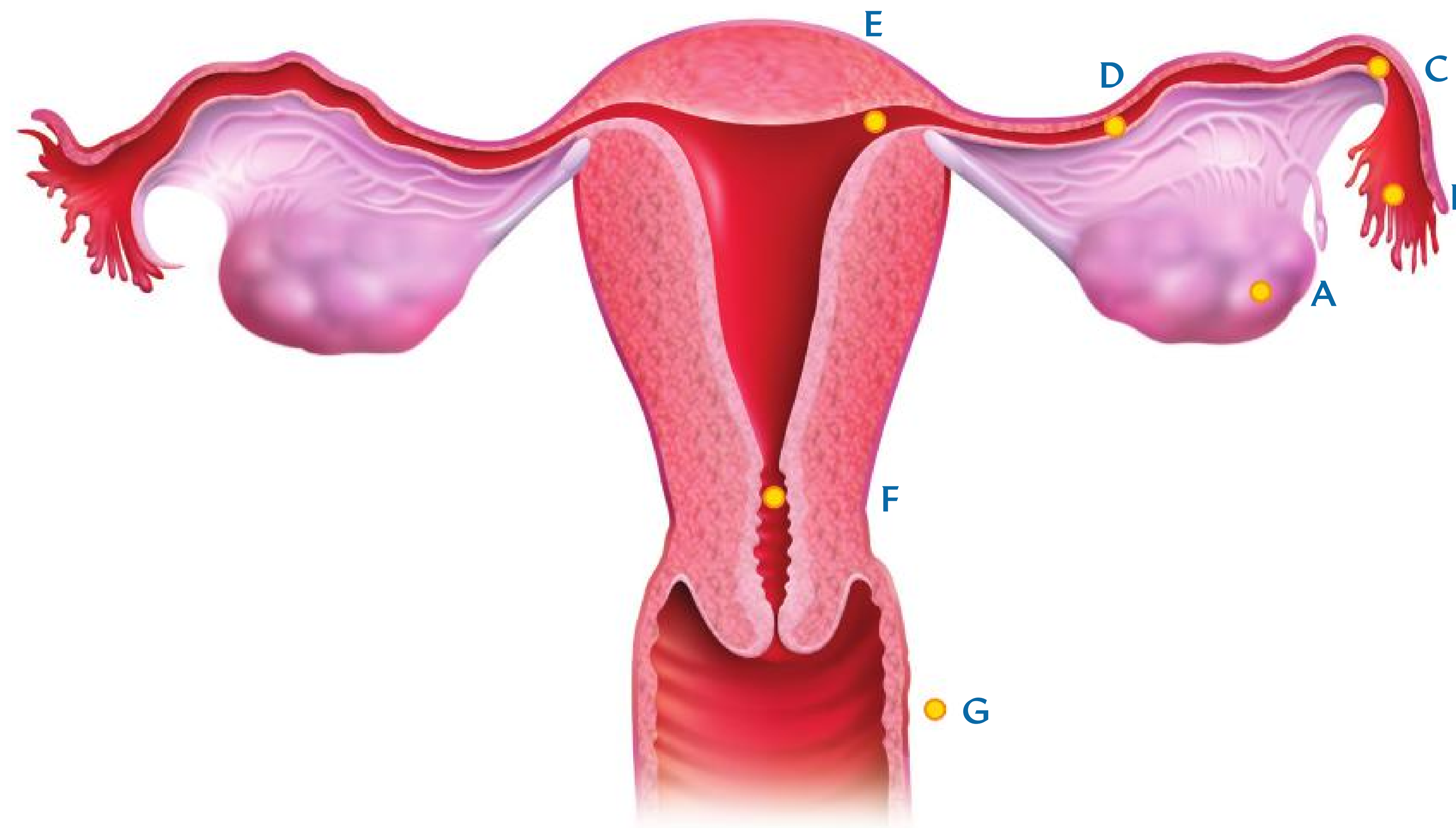
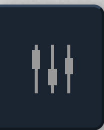


Figura 8-6. Sitios de implantación ectópica. **A.** Ovárica. **B.** Fímbrica. **C.** Ampular. **D.** Ístmica. **E.** Intersticial. **F.** Cervical. **G.** Abdominal



placenta *increta* cuando llegan hasta el miometrio pero no lo atraviesan, y placenta *percreta* cuando atraviesan toda la pared uterina y alcanzan la serosa peritoneal. Cuando ocurre esta implantación anómala, puede pasar inadvertida durante el embarazo y ser diagnosticada después del parto, durante el alumbramiento, ya que no se desprende la placenta, y en ocasiones puede ser resuelta solo mediante una histerectomía.

RESUMEN

- Durante la segunda semana ocurre el proceso de formación del disco embrionario bilaminar y de implantación en el endometrio.
- El embrioblasto que se formó al finalizar la semana anterior reorganiza sus células formando una estructura discoidal, el disco embrionario, que está constituido por dos capas de células superpuestas, el epiblasto y el hipoblasto.
- Entre el epiblasto y las células del trofoblasto se forma la cavidad amniótica primitiva, que pronto es recubierta por una capa de células o amnioblastos que constituyen el amnios.
- A partir del hipoblasto se origina el endodermo extraembrionario, que recubre el interior del blastocele y transforma a esta cavidad en el saco vitelino primario. Este saco vitelino se transforma finalmente en el saco vitelino secundario.
- Durante esta etapa se forma también el mesodermo extraembrionario a partir de las células del endodermo extraembrionario. En el interior del mesodermo extraembrionario se forma el celoma extraembrionario y el mesodermo extraembrionario se divide en dos capas: somática y esplácnica.
- La implantación del embrión ocurre entre los días 6 y 13 ± 1, y consiste en la introducción del blastocisto dentro del estroma uterino que, como respuesta, se transforma en la decidua. Para que ocurra esta invasión del blastocisto es indispensable que se forme el sincitiotrofoblasto, el cual además va a producir la hormona gonadotropina coriónica humana, que será la responsable de transformar el cuerpo lúteo en el cuerpo lúteo del embarazo.
- El proceso de implantación puede fallar, desde no haber implantación y provocar un aborto espontáneo temprano, implantarse fuera del útero y dar lugar a un embarazo ectópico, implantarse en la parte baja del útero y producir una implantación baja de la placenta, hasta implantarse más allá de los límites de la capa funcional del endometrio y originar una placenta acreta.

AUTOEVALUACIÓN

Visita el sitio web complementario para resolver las siguientes preguntas:

( ) **1.** Del hipoblasto se forma el:
a. Ectodermo
b. Mesodermo
c. Endodermo
d. Endodermo del saco vitelino

( ) **2.** El epiblasto está formado por células que darán origen a:
a. Mesodermo
b. Ectodermo y mesodermo
c. Ectodermo, mesodermo y endodermo
d. Sincitiotrofoblasto

( ) **3.** Es el tejido donde se produce la hormona gonadotropina coriónica:
a. Endodermo extraembrionario
b. Sincitiotrofoblasto
c. Células del hipoblasto
d. Citotrofoblasto

( ) **4.** Células del estroma endometrial que adquieren un alto contenido de lípidos y glucógeno después de la implantación:
a. Trofoblásticas
b. Citotrofoblásticas
c. Mesenquimatosas
d. Deciduales

( ) **5.** Una mujer de 35 años de edad acude a consulta por presentar embarazo de 38 semanas de evolución, durante los que aumentó 12 kg de peso. Ha iniciado ya con contracciones uterinas, acompañadas de dolor y sangrado vaginal. Su diagnóstico puede ser:
a. Rotura uterina
b. Desgarro del cordón umbilical
c. Implantación baja de placenta
d. Mola hidatiforme completa

( ) **6.** Hormona que es detectada por las pruebas de diagnóstico precoz del embarazo:
a. Alfafetoproteína
b. Gonadotropina coriónica humana
c. Hormona liberadora de gonadotropinas
d. Antígeno carcinoembrionario

( ) **7.** Sitio más frecuente de implantación ectópica:
a. Ámpula
b. Istmo
c. Infundíbulo
d. Fimbrias

( ) **8.** La salida del blastocisto de la zona pelúcida se denomina:
a. Impronta
b. Eclosión
c. Reacción decidual
d. Blastulación

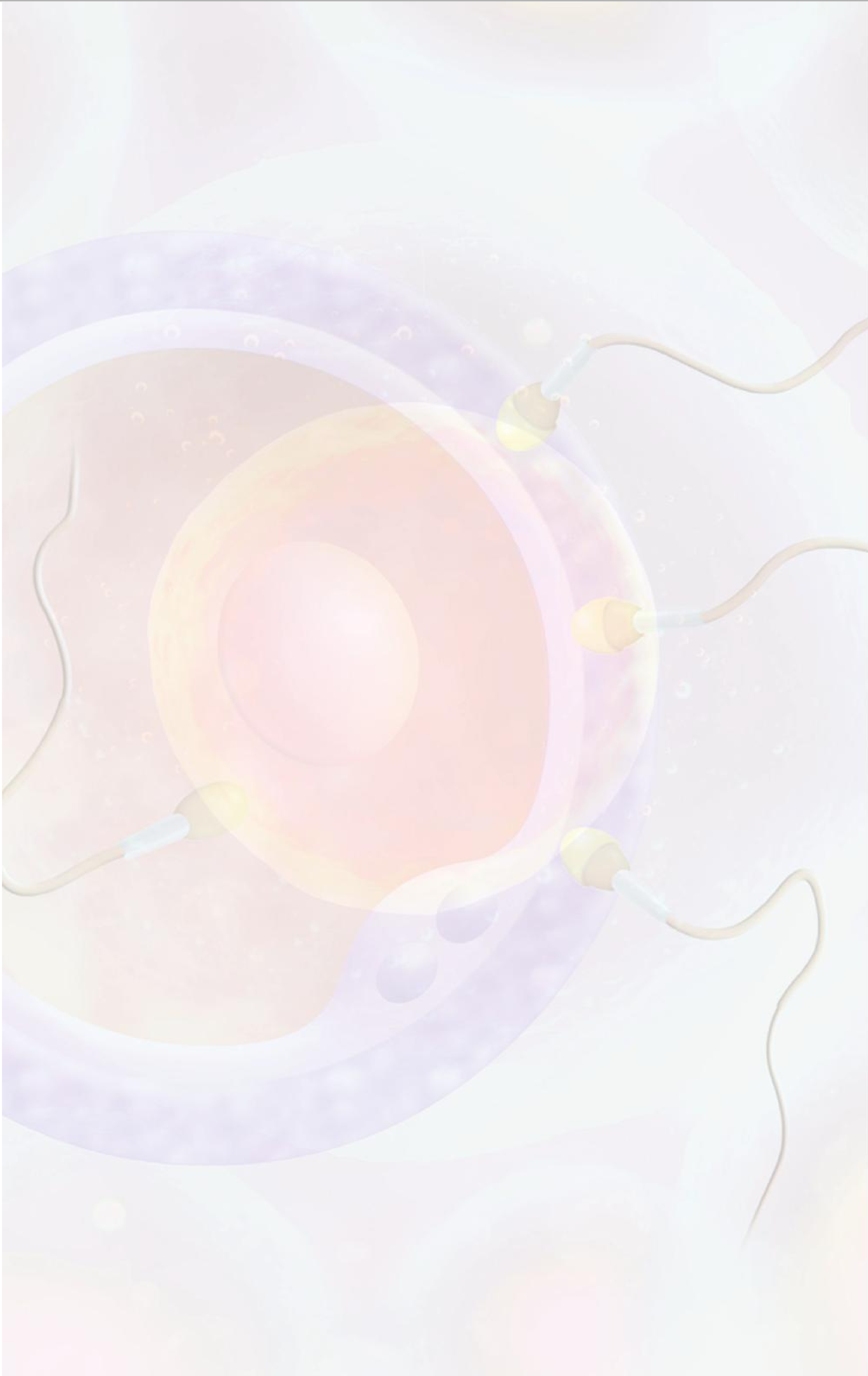
( ) **9.** Las células del tejido conjuntivo del endometrio producen estas sustancias que alimentan al embrión:
a. Estripsina, colagenasa e interleucina 2
b. Sulfato de heparano, colágeno y laminina
c. Glucógeno, mucinas y lípidos
d. Interleucina 2, mucinas y cadherinas

( ) **10.** La implantación de la placenta en el segmento inferior del útero es causa de:

a. Coriocarcinoma
b. Placenta acreta
c. Placenta previa
d. Mola hidatiforme

 VISITA EL SITIO WEB Y ENCONTRARÁS:

- Figuras
- Casos clínicos
- Embriofetoteca
- Enlaces de interés
- Lecturas recomendadas



CAPÍTULO 9

DESARROLLO EMBRIONARIO PRESOMÍTICO: LA TERCERA SEMANA

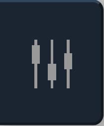
Isabel García Peláez
Manuel Arteaga Martínez

OBJETIVOS

- Identificar los cambios que experimenta el embrión durante la gastrulación y la formación del disco trilaminar.
- Reconocer la formación de las capas germinativas y sus derivados.
- Describir la neurulación y explicar la inducción para la formación de la placa neural.
- Analizar los cambios del mesodermo y su significado.
- Describir la formación de los vasos sanguíneos y las células de la sangre.
- Explicar el inicio del desarrollo del corazón.
- Indicar las moléculas implicadas en la regulación de los diferentes procesos del desarrollo de la tercera semana.
- Examinar las consecuencias patológicas de las alteraciones en algunos de los procesos del desarrollo de la tercera semana.

INTRODUCCIÓN

Al final de la segunda semana, el embrión es un disco bilaminar formado por dos capas celulares: el epiblasto y el hipoblasto. En la tercera semana, el disco embrionario bilaminar se transforma en un disco trilaminar por un proceso que se denomina *gastrulación*; de esta forma, el embrión queda constituido por tres capas germinativas: ectodermo, mesodermo y endodermo, de las que derivan los diferentes tejidos y órganos. Al concluir la tercera semana se inicia el desarrollo del sistema nervioso, el sistema cardiovascular y la hematopoyesis, y todo esto sucede durante la primera semana de retraso menstrual. Todos estos procesos están regulados por mecanismos de señalización a través de la expresión de genes y síntesis de moléculas específicas (**Cuadro 9-1**).



GASTRULACIÓN. FORMACIÓN DEL DISCO EMBRIONARIO TRILAMINAR: ECTODERMO, MESODERMO Y ENDODERMO

La *gastrulación* es el proceso por el cual, en el disco embrionario bilaminar, las células del epiblasto migran a través de la línea primitiva y así se forma el embrión trilaminar conformado por las tres hojas germinativas: ectodermo, mesodermo y endodermo.

La gastrulación ocurre en la tercera semana, durante los días 15 a 18 ± 1, y los acontecimientos principales son la formación de la línea o estría primitiva para constituir las capas germinativas: ectodermo, mesodermo y endodermo, así como el desarrollo de la notocorda. Durante este período, el embrión es denominado *gástrula*.

Desde el punto de vista molecular, se considera que varios genes son clave durante la gastrulación, tales como *BMP*, *FGF*, *SHH*, *TGF* y *Wnt*, entre otros (**Cuadro 9-1**).

Línea primitiva

La línea primitiva comienza a formarse al inicio de la tercera semana y es una condensación de células situada en la línea media del extremo caudal del epiblasto. La línea primitiva se alarga en dirección rostral por la adición de células de epiblasto. En su extremo craneal o anterior, las células proliferan formando el nódulo primitivo o de Hensen. A medida que crece, en el centro de la línea primitiva se crea un surco, el *surco primitivo*, que se continúa con la fóvea primitiva, que es una depresión situada en el centro del nódulo primitivo (**Figuras 9-1 y 9-2**).

Con la aparición de la línea primitiva se establece la polaridad del embrión:

- El eje cráneo-caudal
- Los extremos craneal y caudal del embrión
- La superficie dorsal y ventral
- Los lados derecho e izquierdo
- Los planos de asimetría corporal (*situs* visceral)

En la gastrulación, las células del epiblasto se desplazan hacia el surco y fóvea primitivos, cambian su forma (dando la apariencia de una gota, por lo que algunos autores las describen como "células en botella") y se introducen debajo del epiblasto (**Figuras 9-1 y 9-2**). Las células del epiblasto se van desplazando hacia la línea primitiva en una secuencia espacio-temporal bien definida regulada por señales moleculares provenientes del nódulo primitivo:

- Al principio, las primeras células del epiblasto que migran son las situadas en la región más anterior de la línea primitiva y se introducen en el hipoblasto, desplazan a las células del hipoblasto y forman el endodermo intraembrionario. Las células del hipoblasto son desplazadas fuera del disco embrionario y se incorporan en la pared del saco vitelino conformando el endodermo extraembrionario.
- Más tarde, las células del epiblasto migran a través de la línea primitiva, se sitúan entre el epiblasto y el endodermo y forman el mesodermo intraembrionario y extraembrionario. Esta migración sigue un orden, ya que las primeras que migran forman el mesodermo paraaxial (intraembrionario), luego migran las que generan el mesodermo intermedio y lateral (intraembrionario) y, por último, migran las que dan lugar al mesodermo extraembrionario. Una población de células del epiblasto

Cuadro 9-1. Regulación molecular

Moléculas y genes	Localización de su expresión	Resultado
Wnt, Nodal, cordina	Región posterior del embrión	Formación de la línea primitiva
Nodal, FGF-8, Lefty-1, Pit-2	Lado izquierdo del embrión	Desarrollo de la lateralidad (situs)
Slug	Células del epiblasto	Transformación epitelio-mesénquima en la gastrulación
HNF-3β	Nódulo primitivo	Formación y función de la notocorda
Cordina, nogina	Notocorda	Formación de la placa neural
Wnt, FGF, Notch, paraxis	Mesodermo paraaxial	Formación de las somitas
Shh	Notocorda y pared ventral del tubo neural	Proliferación, diferenciación y migración de las células del esclerotomo
Wnt	Pared dorsal del tubo neural	Formación del dermomiotomo
BMP-4	Ectodermo relacionado con el mesodermo lateral	El mesodermo lateral desarrolla sus propiedades
VEGF, PDGF, angiopoyetina-1	Esbozos de los órganos o estructuras embrionarias	Formación de vasos
NKX2.5	Mesodermo esplácnico de la herradura cardiogénica	Formación del corazón

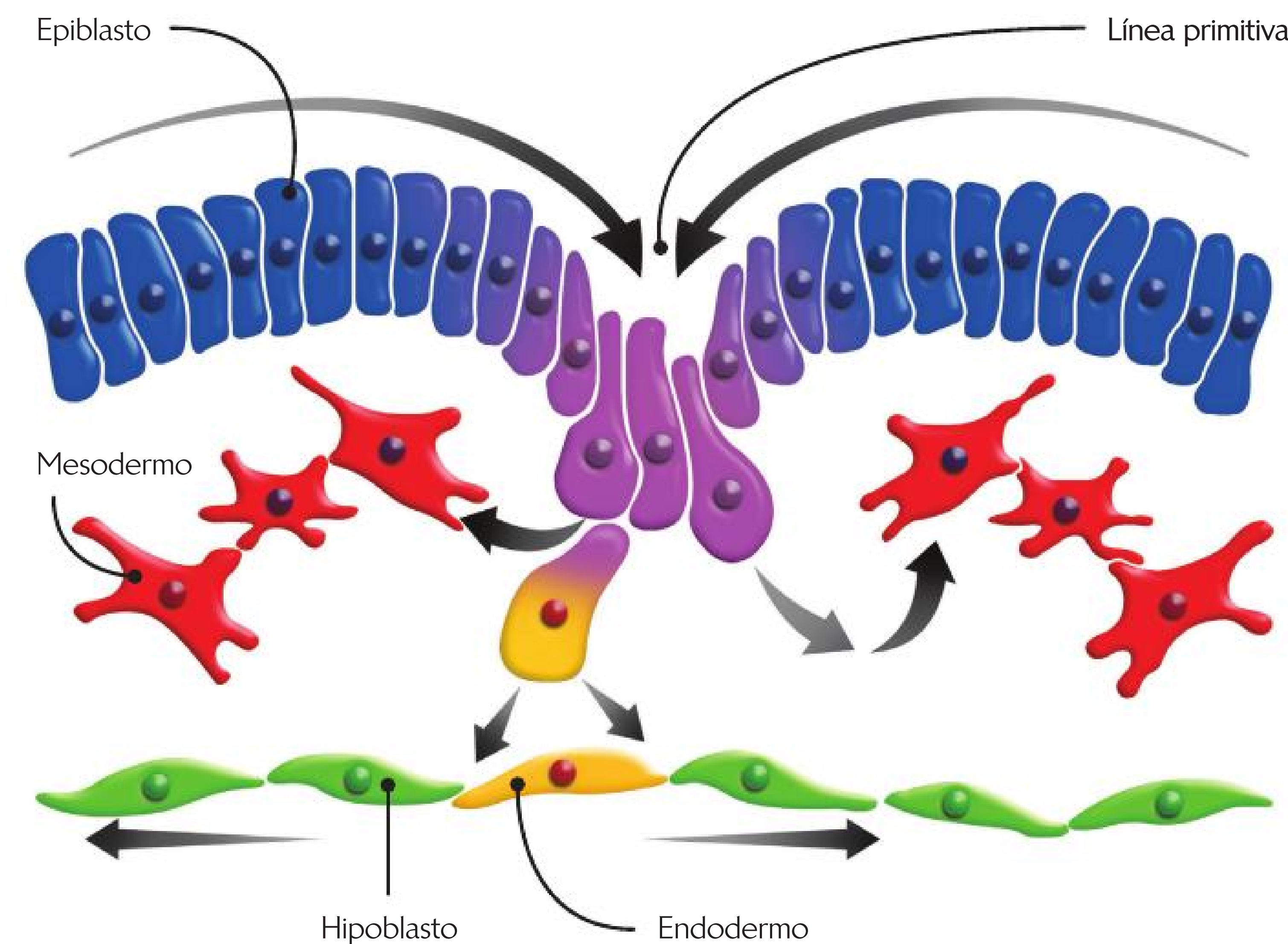


Figura 9-1. Proceso de gastrulación en el que se ilustra el desplazamiento de las células del epiblasto hacia la línea primitiva para formar el mesodermo y endodermo intraembrionarios

se introduce por el nódulo primitivo y se desplaza cranealmente dando origen al mesodermo axial o notocorda. La migración de las células del mesodermo intraembrionario alcanza todo el disco embrionario excepto la membrana bucofaríngea, en posición craneal, y la membrana cloacal o anal, en posición caudal, de forma que en estas regiones del disco embrionario solo hay ectodermo y endodermo.

- **Por último, las células del epiblasto que no migraron forma**rán el ectodermo; de esta manera, del epiblasto surgirán las tres hojas germinativas: ectodermo, mesodermo y endodermo, por lo que las células del epiblasto se consideran células madre pluripotenciales (**Figura 9-3**).

Movimiento celular durante la gastrulación

Las células del epiblasto forman un epitelio cilíndrico simple, por lo que tiene forma cilíndrica, están unidas unas a otras y presentan una membrana basal. Cuando se inicia la gastrulación, estas células se desplazan hacia la línea primitiva, y cuando llegan ahí cambian su forma transformándose en células en botella, alargándose y perdiendo la lámina basal. Más tarde se desprenden del epiblasto y se diferencian en células mesenquimatosas, que son células libres, sin uniones celulares y con prolongaciones celulares que les permiten su migración. El cambio en la morfología celular se debe a una modificación en el citoesqueleto que hace que la célula cambie su forma. El desprendimiento del epiblasto ocurre por la pérdida de cadherinas, que son moléculas de adhesión celular.

Cuando las células adquieren la morfología de células mesenquimatosas, entonces pueden migrar para incorporarse al hipoblasto y formar el endodermo intraembrionario, o quedarse entre el epiblasto y el endodermo para dar lugar al mesodermo intraembrionario. La migración celular ocurre gracias al ácido hialurónico secretado por el epiblasto y que se introduce entre el epiblasto y el hipoblasto. Otra molécula

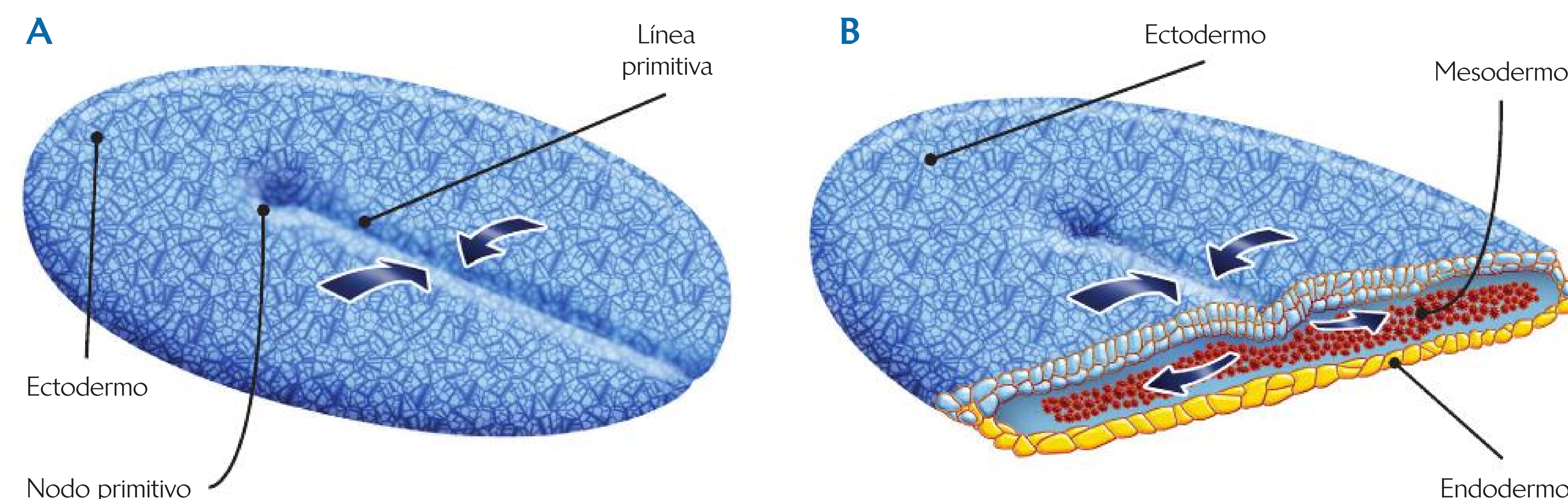


Figura 9-2. Esquema del disco embrionario durante la gastrulación

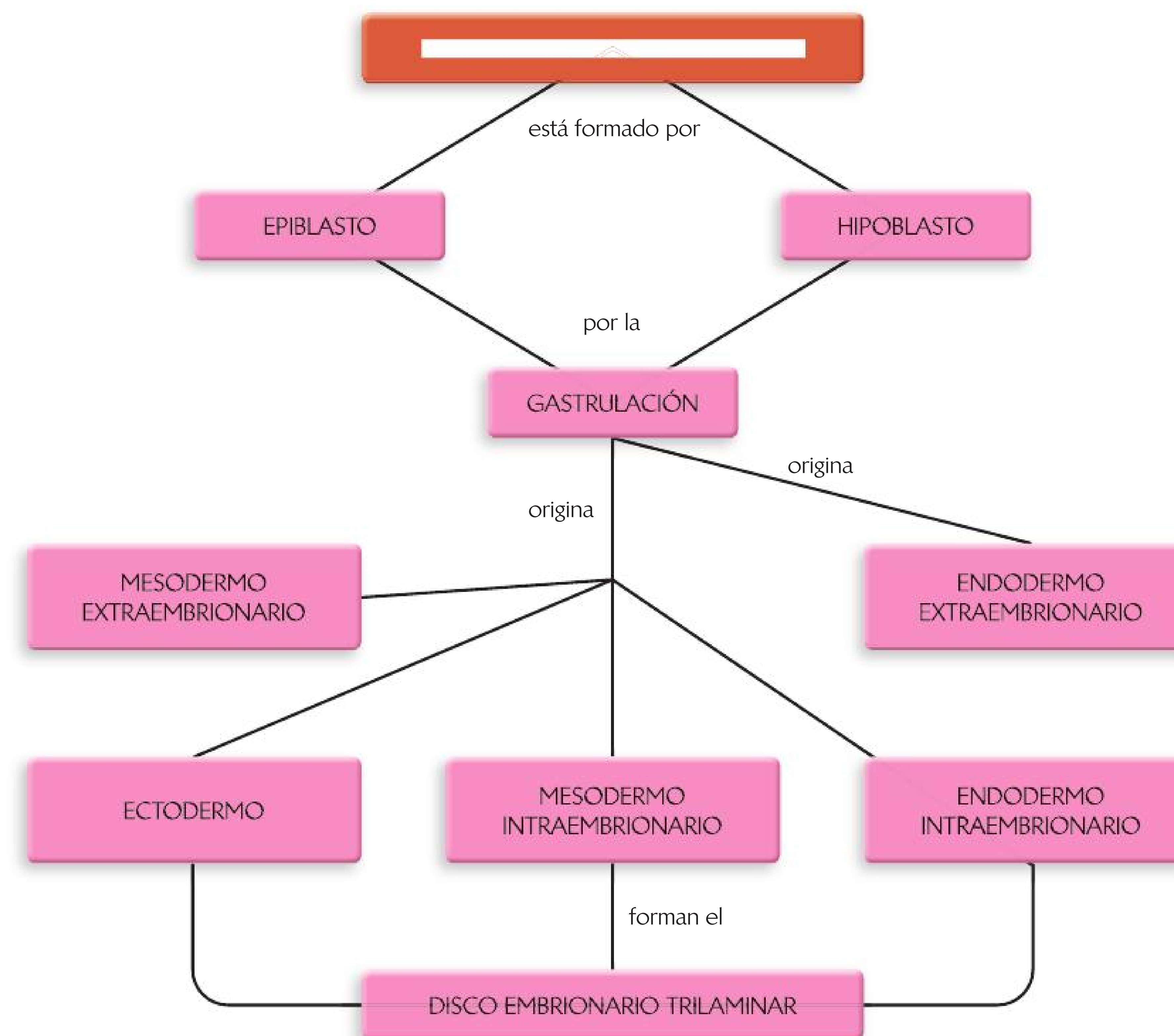


Figura 9-3. Mapa conceptual de la formación del disco trilaminar por la gastrulación

extracelular indispensable en la migración es la fibronectina, que permite que las células puedan unirse al sustrato y así desplazarse (**Capítulo 5**).

Regresión de la línea primitiva

Al inicio de la cuarta semana, la migración de las células que constituyen el mesodermo se reduce, de manera que el tamaño de la línea primitiva comienza a disminuir hasta que desaparece al final de la cuarta semana. Los restos de la línea primitiva contribuyen a formar una pequeña zona de la región sacrococcígea. Si la línea primitiva no involuciona en su totalidad, puede dar lugar a tumoraciones que se forman en la zona que persistió; el lugar más frecuente es en el extremo caudal del cuerpo (**Teratoma sacrococcígeo**).

! TERATOMA SACROCOCCÍGEO

El *teratoma sacrococcígeo* es el tipo de tumor congénito más frecuente en los recién nacidos. Presenta una frecuencia de 1 por cada 35000-40000 recién nacidos y es más común en las niñas. El hallazgo más habitual es una masa situada en el área del sacro y de las nalgas (**Figura 9-4**). Se considera que se originan por la persistencia de restos de la línea primitiva, y como estas células son pluripotenciales, estos tumores están formados por tejidos derivados de las tres hojas germinativas. Los teratomas pueden estar conformados por tejidos bien diferenciados y se les denomina ***maduros***, o estar formados por tejidos indiferenciados y a estos se les llama *inmaduros*; este último tipo tiene elevada incidencia de malignidad.

Desarrollo de las capas germinativas

Como resultado de la gastrulación, se forma el disco embrionario trilaminar conformado por las tres hojas germinativas:

1. El ectodermo, que forma la superficie dorsal del embrión y queda cubierto por la cavidad amniótica.
2. El mesodermo, que da lugar a la capa intermedia.
3. El endodermo, que da origen a la superficie ventral y queda sobre el saco vitelino.

De cada una de las capas germinativas se van a diferenciar distintos linajes celulares que darán lugar a las estructuras y órganos del embrión (**Cuadro 9-2**).

Notocorda

La ***notocorda*** es una estructura cilíndrica de células que se forma durante la gastrulación y que discurre a lo largo del eje longitudinal del embrión. Alrededor de la notocorda se forma la columna vertebral, y a medida que se constituyen los cuerpos vertebrales, degenera y persiste en pequeños fragmentos como el núcleo pulposo de los discos intervertebrales. La notocorda tiene un papel muy importante al inicio del desarrollo porque:

- **Define el eje longitudinal del embrión.**
- **Es la base para el desarrollo del esqueleto axial: huesos de la** cabeza y la columna vertebral.
- **Es el inductor primario para el desarrollo de la placa neural** de la que se origina el sistema nervioso central.

La notocorda se forma durante la gastrulación por la migración de células del epiblasto que se introducen por el nódulo primitivo y que migran cefálicamente hasta alcanzar la membrana bucofaríngea. Esta membrana es una pequeña zona circular conformada por ectodermo en contacto directo con el endodermo y sin mesodermo. En la migración primero se introduce un grupo de células que se sitúan en el borde caudal de la membrana bucofaríngea y forman un mesodermo unido al endodermo anterior y que se denomina ***placa precordal*****, que es el organizador de la cabeza.** Después migran otras células que se sitúan caudalmente a la placa precordal y dan lugar al proceso notocordal del que se desarrolla la notocorda.

El desarrollo de la notocorda a partir del proceso notocordal es de la forma siguiente (**Figura 9-5**):

1. **Se desarrolla el proceso notocordal** (**Figura 9-5A,B**).
2. **Se forma el conducto notocordal en el interior del proceso** notocordal, por lo que este último es ahora un tubo que se extiende desde el nódulo primitivo hasta la membrana bucofaríngea (**Figura 9-5C,D**).
3. **El piso del proceso notocordal se une al endodermo y se** producen perforaciones, por lo que el conducto notocordal se comunica con el saco vitelino (**Figura 9-5E,F**).
4. **Las perforaciones o aberturas confluyen, por lo que desa**parece el piso del proceso notocordal, y de lo que queda del proceso notocordal se forma la placa notocordal, que es una lámina de forma acanalada. En este momento, la cavidad amniótica, a través de la fóvea primitiva, se comunica directamente con el saco vitelino; esta comunicación forma el canal neuroentérico.
5. **La placa notocordal, comenzando por el extremo cefálico,** se invagina cambiando su forma de un canal a un tubo, y así se forma la notocorda que se desprende del endodermo. Cuando la notocorda alcanza la fosa primitiva, se cierra el canal neuroentérico (**Figura 9-5G,H**).

Al final de su desarrollo, la notocorda constituye un cilindro macizo de células situado en la línea media del embrión, entre el ectodermo y el endodermo embrionarios.

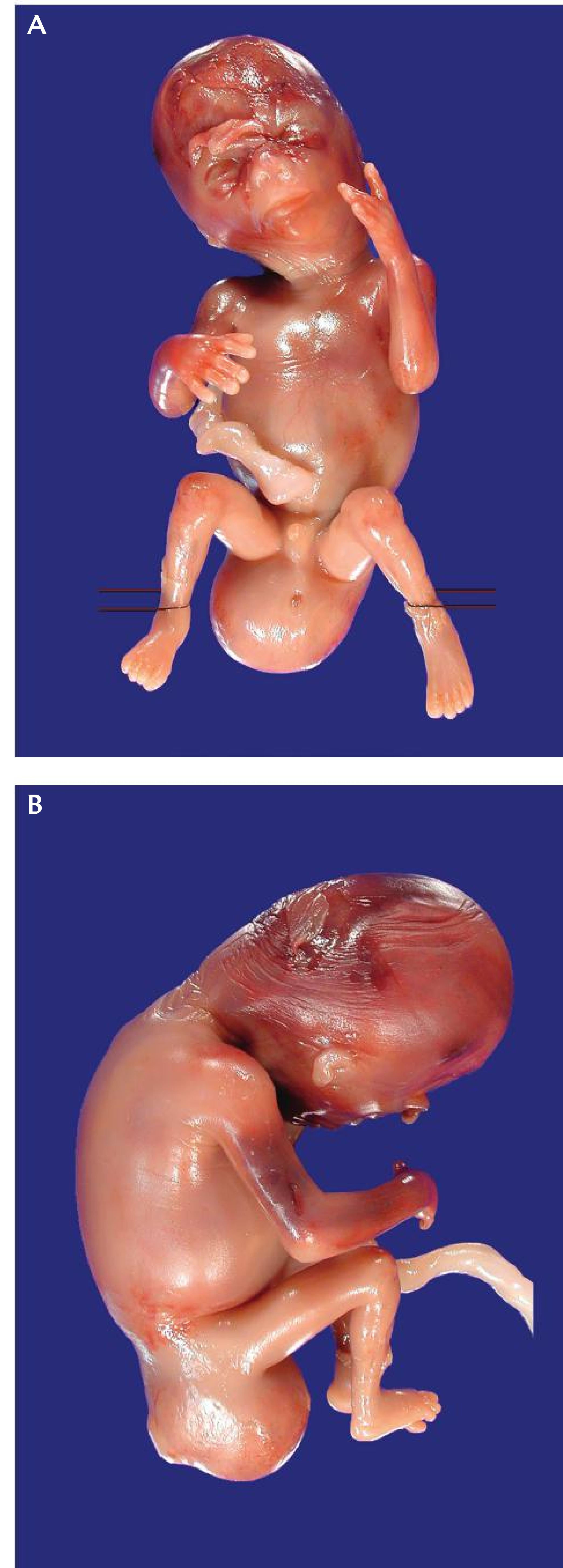


Fig 9-4. Fotografía de un feto con teratoma sacrococcígeo. Fotografía de un feto de 13 semanas del sexo masculino con teratoma sacrococcígeo. **A.** Vista ventral. **B.** Vista lateral derecha

Cuadro 9-2. Derivados de las capas germinativas

ECTODERMO	ECTODERMO SUPERFICIAL	• Epidermis, cabello, uñas, glándulas de la piel y mamarias
		• Hipófisis anterior
		• Esmalte dental
		• Oído interno
		• Lente
	NEUROECTODERMO	• Cresta neural: ganglios y nervios sensoriales y craneales, ganglios simpáticos y parasimpáticos, médula de la glándula suprarrenal, dentina, melanocitos, cartílagos derivados de los arcos faríngeos, huesos de la cara, tejido conjuntivo de la cabeza, paredes de vasos y salida del corazón
		• Tubo neural: sistema nervioso central, retina, pineal e hipófisis posterior
MESODERMO	MESODERMO DE LA CABEZA	• Cráneo
		• Tejido conjuntivo de la cabeza
		• Cemento
	MESODERMO PARAAXIAL	• Músculo esquelético de la cabeza, tronco y extremidades
		• Esqueleto excepto el del cráneo
		• Dermis y tejido conjuntivo
	MESODERMO INTERMEDIO	• Sistema urogenital
	MESODERMO LATERAL	• Tejido conjuntivo y músculo de las vísceras
		• Membranas serosas: pleura, pericardio y peritoneo
		• Corazón
		• Células del tejido linfohematopoyético
		• Bazo
		• Corteza suprarrenal
ENDODERMO		• Epitelio y glándulas de tráquea, bronquios y pulmones
		• Epitelio y glándulas del tubo digestivo, parénquima del hígado y del páncreas
		• Epitelio de la vejiga urinaria y uraco
		• Epitelio de la faringe, cavidad timpánica, tuba auditiva y amígdalas
		• Células secretoras de tiroides y paratiroides
		• Células reticuloepiteliales del timo

NEURULACIÓN. FORMACIÓN DE LA PLACA NEURAL, EL TUBO NEURAL Y LAS CRESTAS NEURALES

La *neurulación* es el proceso por el que, a partir del ectodermo, se forma la placa neural de la que se originan el tubo neural y la cresta neural que dan origen al sistema nervioso. Se inicia al final de la tercera semana y concluye en la cuarta, y durante este período del desarrollo al embrión se le denomina *néurula*.

La neurulación comienza por la transformación del ectodermo que cubre a la notocorda. El ectodermo, por la inducción de la notocorda, se engrosa y se diferencia en la placa neural; por tal motivo, a este ectodermo se le denomina *neuroectodermo*. **La placa neural tiene forma piriforme, y alrededor del día** 18 ± 1 a lo largo de la placa neural se forma una depresión, el surco neural, el cual lateralmente se engrosa para dar lugar a los pliegues neurales. Al final de la tercera semana, el surco neural se profundiza conformándose así el canal neural, mientras que los pliegues neurales se hacen prominentes y comienzan a fusionarse; es así como de la placa neural se forma el tubo neural (**Figura 9-6**). **La fusión de los pliegues neurales se inicia a** la altura de los pares de somitas cuarto a sexto, y se extiende simultáneamente en dirección cefálica y en dirección caudal. Durante la cuarta semana se cierra todo el tubo neural, y en sus extremos cefálico y caudal quedan finalmente dos orificios: el neuroporo rostral o cefálico y el neuroporo caudal, que se cierran al final de la cuarta semana y con ello concluye la neurulación. A medida que se forma el tubo neural, este se separa del ectodermo y queda situado en la superficie dorsal del embrión y debajo del ectodermo que se diferencia en la epidermis (**Capítulo 24**). La falta de cierre de alguna zona del tubo neural da lugar a patologías graves y frecuentes que comprometen la vida y la función del niño desde el momento mismo del nacimiento (**Defectos del tubo neural**).

La cresta neural está formada por el neuroepitelio, que da lugar al borde de cada pliegue neural. Las células neuroepiteliales

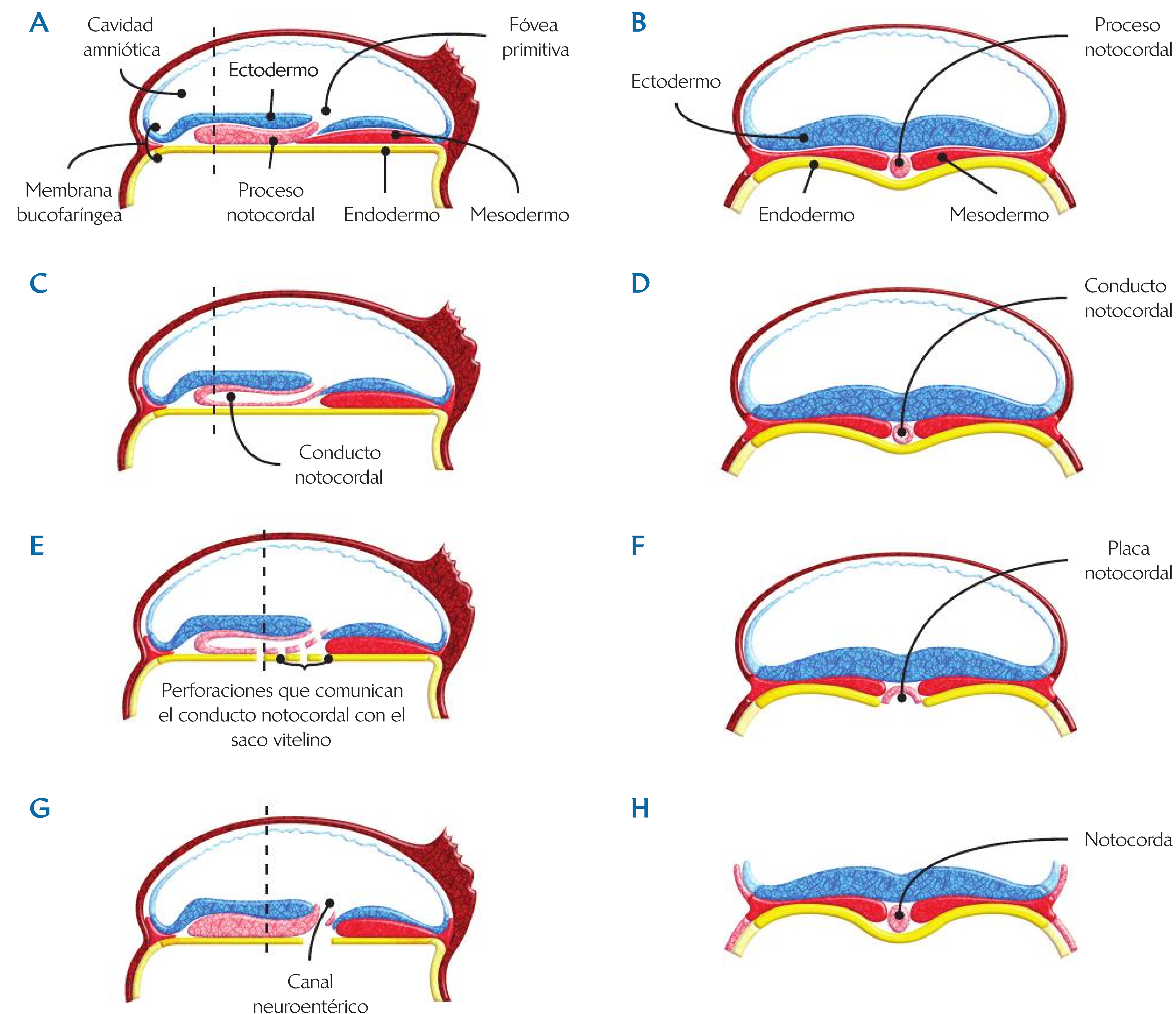


Figura 9-5. Esquema que representa el desarrollo de la notocorda. **A**, **C**, **E** y **G** son esquemas de un corte sagital del embrión. **B**, **D**, **F** y **H** son esquemas de un corte transversal. **A** y **B**. 16 días. **C** y **D**. 17 días. **E** y **F**. 18 días. **G** y **H**. 19 días

que conforman la cresta neural se desprenden del tubo neural a medida que este se forma, y se diferencian en células mesenquimatosas que migran a diferentes zonas o estructuras embrionarias. El mesénquima derivado de la cresta neural se conoce como *ectomesénquima*, que se diferencia en células del sistema nervioso periférico y otras líneas celulares que no pertenecen al sistema nervioso, como hueso, músculo liso, células endocrinas, etcétera (**Capítulo 24**).

! DEFECTOS DEL TUBO NEURAL

Los *defectos del tubo neural* (DTN) son malformaciones causadas por anomalías en el cierre del tubo neural. Los más frecuentes son la anencefalia (**Figura 9-7A**) y la espina bífida, y entre los menos frecuentes está el encefalocele (**Figura 9-7B**). La incidencia aproximada de los DTN a nivel mundial es de 1 caso por cada 10 000 nacidos vivos; sin embargo, la frecuencia aumenta notablemente en lugares como China y México, con informes de 20-30 casos por cada 10 000 nacidos vivos. La etiología incluye una predisposición genética y factores ambientales. La insuficiencia en la ingesta o la deficiencia en el metabolismo del folato son factores que predisponen a estos defectos, y se ha demostrado que el déficit de folato da lugar a una reducción en las mitosis del tubo neural en formación. La ingesta diaria de un suplemento de ácido fólico disminuye la incidencia de estos defectos hasta en un 80%.

SEGMENTACIÓN Y DELAMINACIÓN DEL MESODERMO

Corresponde a los cambios que ocurren a nivel del mesodermo y que permiten la formación del mesodermo axial, paraaxial, intermedio y lateral. A partir del mesodermo axial se forma la notocorda, del mesodermo paraaxial las somitas, del mesodermo intermedio la mayor parte del sistema urogenital

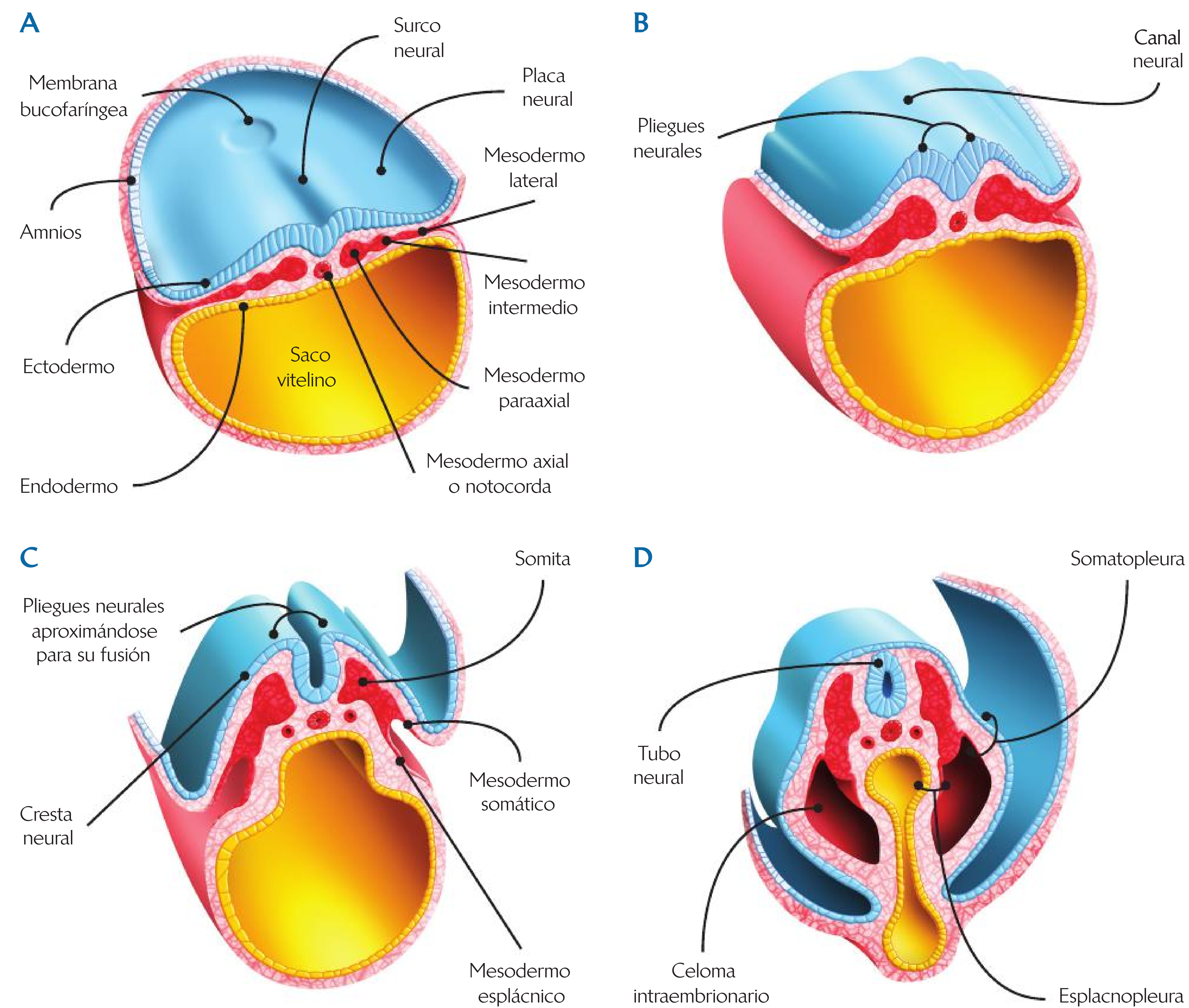


Figura 9-6. Esquema que representa los procesos de neurulación, segmentación y delaminación del mesodermo en un corte transversal del embrión. **A.** 19 días. **B.** 20 días. **C.** 21 días. **D.** 22 días

y del mesodermo lateral la somatopleura, la esplacnopleura y el celoma intraembrionario. Estos cambios se presentan de la tercera semana en adelante.

Cuando ocurre la gastrulación, se forma el mesodermo conformado inicialmente por células mesenquimatosas que se desplazan en dirección cefálica, lateral o caudal entre el ectodermo y el endodermo. No se sabe con exactitud cuál es el factor que determina que se detenga su migración, pero una vez que alcanzan su posición, estas células comienzan a agruparse y a formar cuatro porciones de mesodermo que, de la línea media a los bordes del disco embrionario, son el mesodermo axial o proceso notocordal, el mesodermo paraaxial, el mesodermo intermedio y el mesodermo lateral (**Figura 9-6A**).

Mesodermo axial

El mesodermo axial o *proceso notocordal* está formado por las células que penetraron a nivel del nodo primitivo durante la gastrulación y que migraron en dirección cefálica hasta encontrarse con la placa precordal. Estas células constituyen la notocorda e inducen al ectodermo suprayacente a formar el ectodermo neural (placa neural, surco neural y tubo neural) (**Capítulo 8**) y, finalmente, participarán en el desarrollo del esqueleto y la musculatura axial.

Mesodermo paraaxial

El mesodermo paraaxial está formado por las células que, después de la gastrulación, quedan ubicadas a ambos lados del mesodermo axial a todo lo largo de la notocorda. Esta porción del mesodermo se segmenta y da lugar a conglomerados de células a ambos lados de la línea media que se denominan *somitómeros*. Estos somitómeros se forman en pares y aparecen en secuencia cefalocaudal, a medida que está involucionando la línea primitiva.

Aproximadamente al día 20 ± 1, cuando la línea primitiva ha involucionado casi por completo y se han formado alrededor

de 20 pares de somitómeros, el octavo par presenta una serie de cambios que lo transforman en el primer par de somitas. Esto ocurre a nivel de la futura región occipital y consiste en que las células mesenquimatosas, inducidas por el ectodermo suprayacente, comienzan a secretar moléculas de adhesión celular, transformándose en células epiteliales que se organizan alrededor de un pequeño espacio o *miocelo*, y alrededor de ellas se forma una lámina basal con laminina, fibronectina y otros componentes de matriz extracelular. En conjunto, las somitas tienen una forma piramidal con su base orientada hacia la línea media (en relación con el mesodermo axial) y su vértice hacia afuera; al corte transversal, las somitas tienen una forma triangular con una cara medial, una cara dorsal y una cara ventrolateral (**Figuras 10-3**). Una vez que se ha formado el primer par de somitas, se van transformando los siguientes pares de somitómeros en somitas, y para la quinta semana ya hay de 42 a 44 pares de somitas, generándose aproximadamente tres pares de somitas por día.

Las somitas son relativamente voluminosas y producen abultamientos que se pueden ver desde el exterior del embrión en ambos lados de la línea media en su superficie dorsal, desde la región occipital hasta la cola del embrión, que fácilmente pueden contarse *in situ* sin necesidad de cortes ni tinciones especiales. El número de pares de somitas que esté presente se utiliza como un criterio importante para determinar la edad del embrión. Las somitas darán origen a la mayor parte del esqueleto y musculatura axial (huesos y músculos de la cabeza, cuello y tronco) y la dermis de la piel suprayacente. Los primeros siete pares de somitómeros, que nunca se transforman en somitas, darán lugar directamente a los músculos extraoculares, masticadores, de la expresión facial y estilofaríngeo. El desarrollo de las somitas será tratado a detalle en los **Capítulos 18 y 19.**

Mesodermo intermedio

El mesodermo intermedio se forma entre el mesodermo paraaxial y el mesodermo lateral de cada lado, a todo lo largo del tronco del embrión (**Figura 9-6A**). Del mesodermo intermedio surgirá la mayor parte del sistema urogenital, que será visto en el **Capítulo 23**.

Mesodermo lateral

El mesodermo lateral está conformado por las células mesenquimatosas que migraron más allá del mesodermo intermedio, entre este y el borde lateral del disco embrionario. Al principio el mesodermo lateral da lugar a una capa más o menos compacta en forma de herradura en la mitad cefálica del disco embrionario, circunscribiendo, aunque en una capa diferente, a la placa neural que se está formando en el ectodermo (**Figura 10-1A**). Cuando se inicia el proceso de plegamiento o tubulación del embrión, el mesodermo lateral, mediante un proceso de delaminación de sus células, comienza a crear pequeños espacios aislados, que poco a poco van juntándose unos con otros

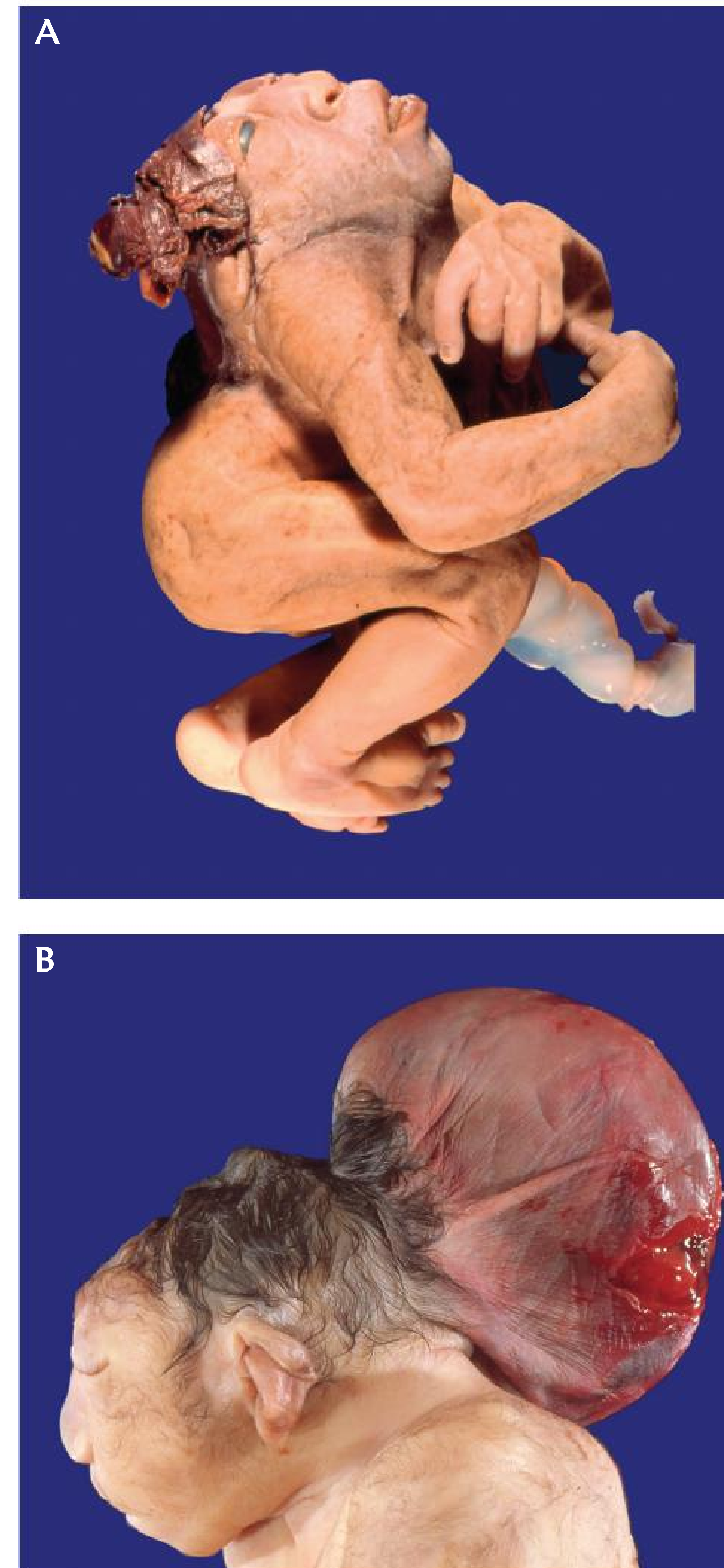


Figura 9-7. Fotografías que muestran defectos del tubo neural. **A.** Anencefalia. **B.** Encefalocele

hasta dar origen a un gran espacio o cavidad denominado *celoma intraembrionario* (**Figuras 10-3**). Este celoma intraembrionario muestra la misma forma de herradura que tenía el mesodermo lateral, y separa a este último en dos capas: una de ellas, la capa somática, queda unida al ectodermo suprayacente y entre ambas forman la somatopleura, mientras que la otra, la capa visceral, queda unida al endodermo subyacente y entre ambas forman la esplacnopleura. El celoma intraembrionario, por sus extremos colocados caudalmente, se abre hacia el celoma extraembrionario, mientras que la somatopleura y la esplacnopleura se continúan hacia la periferia con el mesodermo extraembrionario que recubre el amnios y el saco vitelino.

El celoma intraembrionario dará origen finalmente a las cavidades del cuerpo (pericárdica, pleural y peritoneal). La somatopleura constituirá la cubierta de revestimiento externo de estas cavidades corporales y el mesénquima que dará lugar a los esbozos de los miembros superiores e inferiores y que aparecen al final de la cuarta semana. De la esplacnopleura surgirá la cubierta de revestimiento interno de las cavidades corporales, el miocardio, el mesenterio y la pared de los sistemas digestivo y respiratorio, entre otros.

INICIO DEL DESARROLLO DEL SISTEMA CIRCULATORIO

En la tercera semana se inicia el desarrollo de los vasos sanguíneos, las células de la sangre y el corazón, y es así que al final de esta semana comienza la circulación sanguínea.

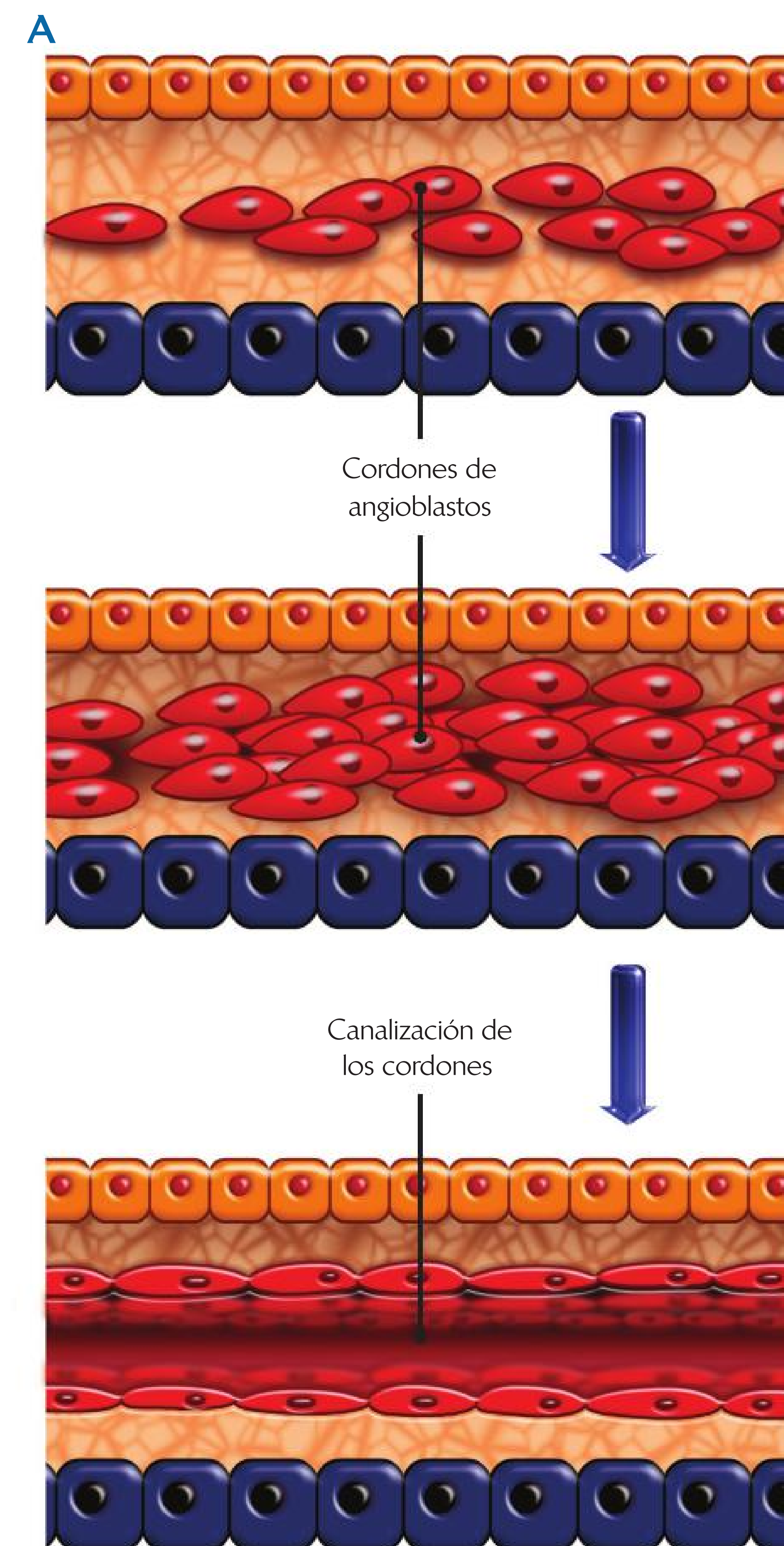
Desarrollo de los vasos sanguíneos

Al inicio de la tercera semana se comienzan a formar los vasos sanguíneos extraembrionarios en el mesodermo del saco vitelino, el tallo de conexión y el corion. Dos días después empieza el desarrollo de los vasos sanguíneos intraembrionarios.

La formación de los vasos sanguíneos tiene lugar mediante los siguientes procesos:

- **Vasculogénesis.** Consiste en el mecanismo mediante el cual los vasos se forman a partir de los angioblastos que se diferencian del mesodermo y que son los precursores de las células endoteliales de los vasos. Los angioblastos se unen y dan lugar a cordones macizos que luego se canalizan, y posteriormente se diferencian en células endoteliales. De esta forma se desarrollan los primeros vasos, que al inicio son solo conductos endoteliales (**Figura 9-8**).
- **Angiogénesis.** Se trata del crecimiento de los vasos a partir de vasos preexistentes, por proliferación de las células endoteliales situadas en sus extremos, por proliferación de las células endoteliales situadas en sus paredes o la división de los vasos (**Figura 9-9**).
- **Remodelación.** Es el proceso por el que el plexo vascular se adapta al crecimiento y la morfogénesis del embrión. La remodelación incluye la fusión de vasos, el crecimiento de nuevos vasos, la poda y eliminación de vasos y el aumento en su tamaño.
- **Maduración.** Es la histodiferenciación de los vasos, es decir, la formación de capilares, arterias y venas. En la maduración, las células endoteliales se diferencian, forman su membrana basal y se incorporan células mesenquimatosas que rodean a los vasos endoteliales primitivos, que luego se diferencian en podocitos, fibroblastos o células musculares.

Estos procesos están regulados por la estructura u órgano en desarrollo mediante la secreción de factores angiogénicos.



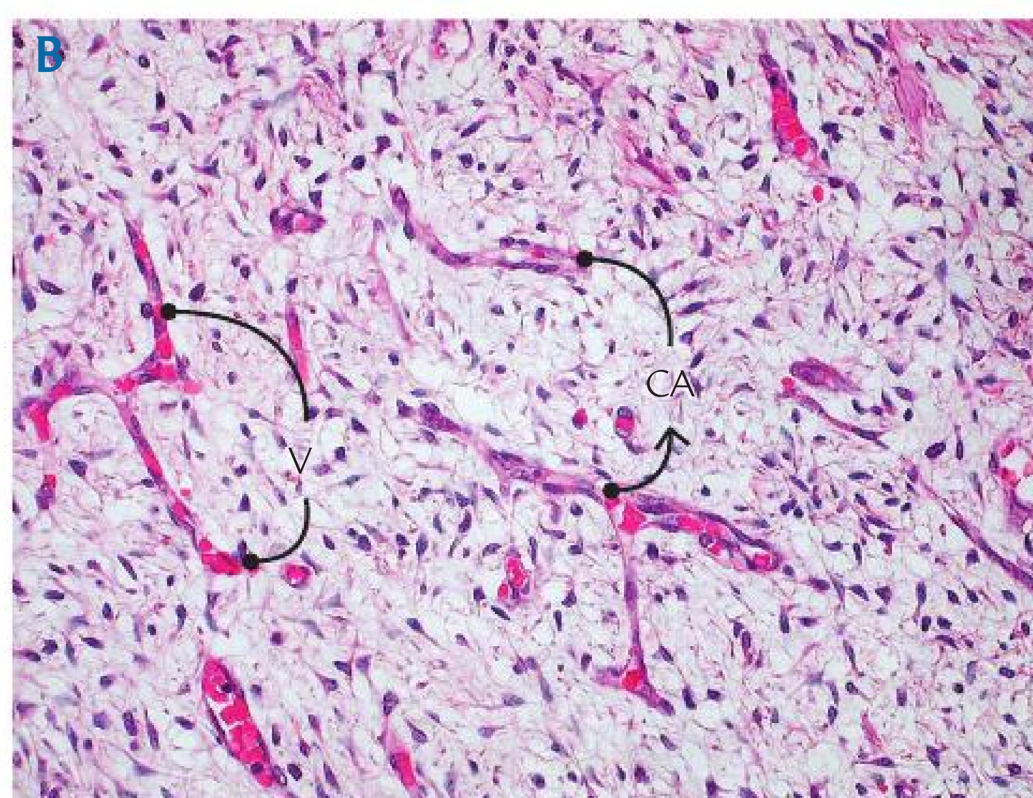


Figura 9-8. Esquema y fotomicrografía de la vasculogénesis. **A.** Esquema que muestra la unión de los angioblastos para formar los cordones que se canalizan y dan lugar a los primeros vasos. **B.** Fotomicrografía de un corte histológico de cara de feto en la que se observan los cordones de angioblastos (CA) y los vasos (V)

Formación de las células sanguíneas

La formación de las células de la sangre, o *hematopoyesis*, se inicia en la pared del saco vitelino, aproximadamente al día 18 ± 1. En el mesodermo extraembrionario esplácnico del saco vitelino se diferencian los hemoangioblastos, que forman cúmulos denominados *islotes sanguíneos*. Los hemoangioblastos situados en la periferia del islote sanguíneo se diferencian en el endotelio, mientras que los ubicados en el interior lo harán en células hematopoyéticas; de esta manera se desarrollan vasos sanguíneos primitivos conformados por tubos endoteliales en el exterior y células precursoras de la sangre en su interior (**Figura 9-10**). Las primeras células sanguíneas formadas en el saco vitelino entran a la circulación en el día 22. Asimismo, ya en la cuarta semana, se produce la hematopoyesis intraembrionaria, semejante a la del saco vitelino, en el mesodermo localizado entre la aorta, las gónadas en desarrollo y los mesonefros, así como en el mesodermo localizado en la pared ventral de la aorta.

Durante la cuarta semana, las células madre hematopoyéticas, formadas en los islotes sanguíneos del saco vitelino o intraembrionarios, migran al hígado, donde proliferan y continúan su diferenciación, y es así que en el hígado comienza la hematopoyesis en el día 30. La hematopoyesis hepática continúa durante todo el desarrollo prenatal y concluye después del nacimiento.

La hematopoyesis en la médula ósea comienza hasta el segundo trimestre del embarazo, a partir de las células madre hematopoyéticas que provienen del hígado, y se mantiene durante toda la vida. Del hígado también llegan células hematopoyéticas al bazo, que forma sangre solo durante el segundo trimestre del embarazo.

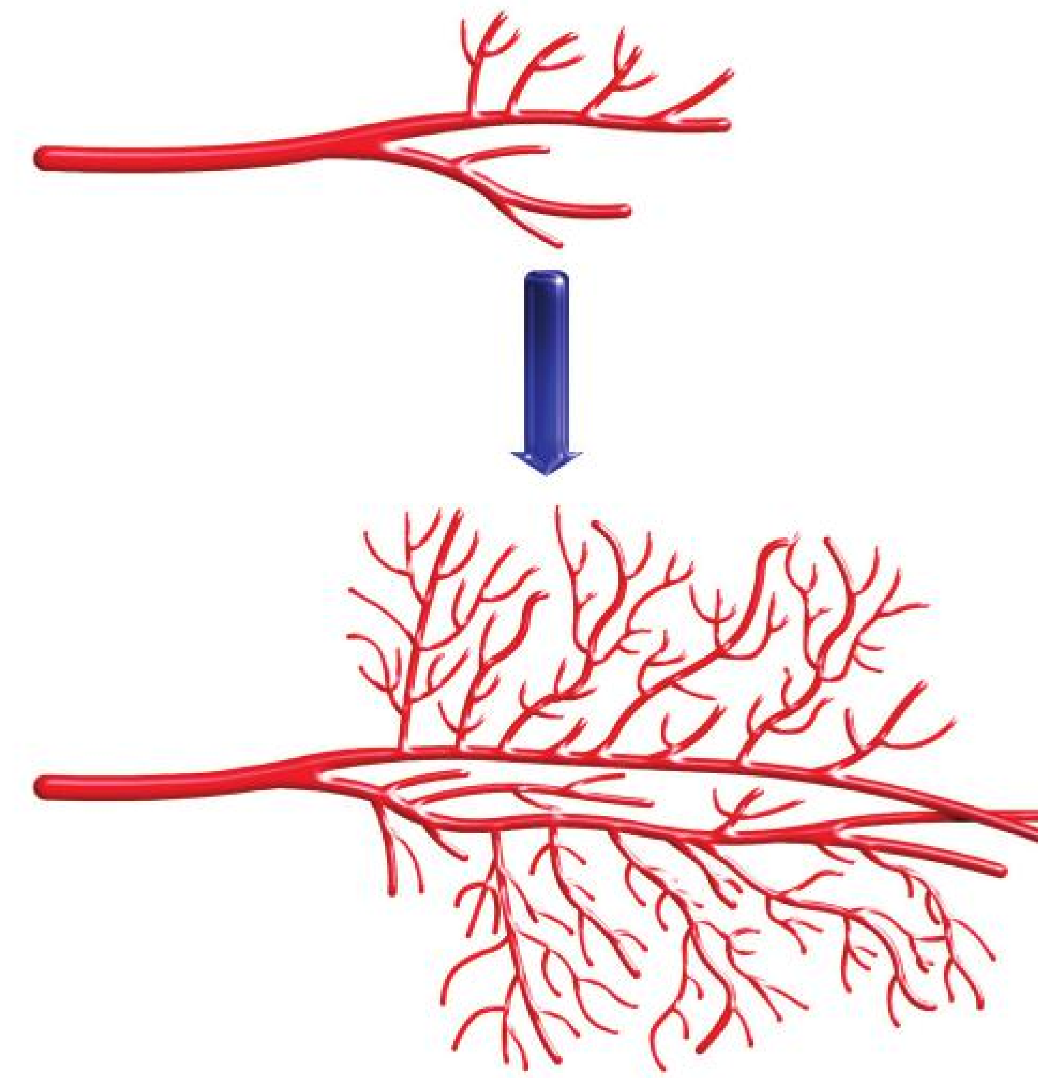


Figura 9-9. Esquema que muestra la angiogénesis, que es la formación de los vasos por el crecimiento de vasos preexistentes

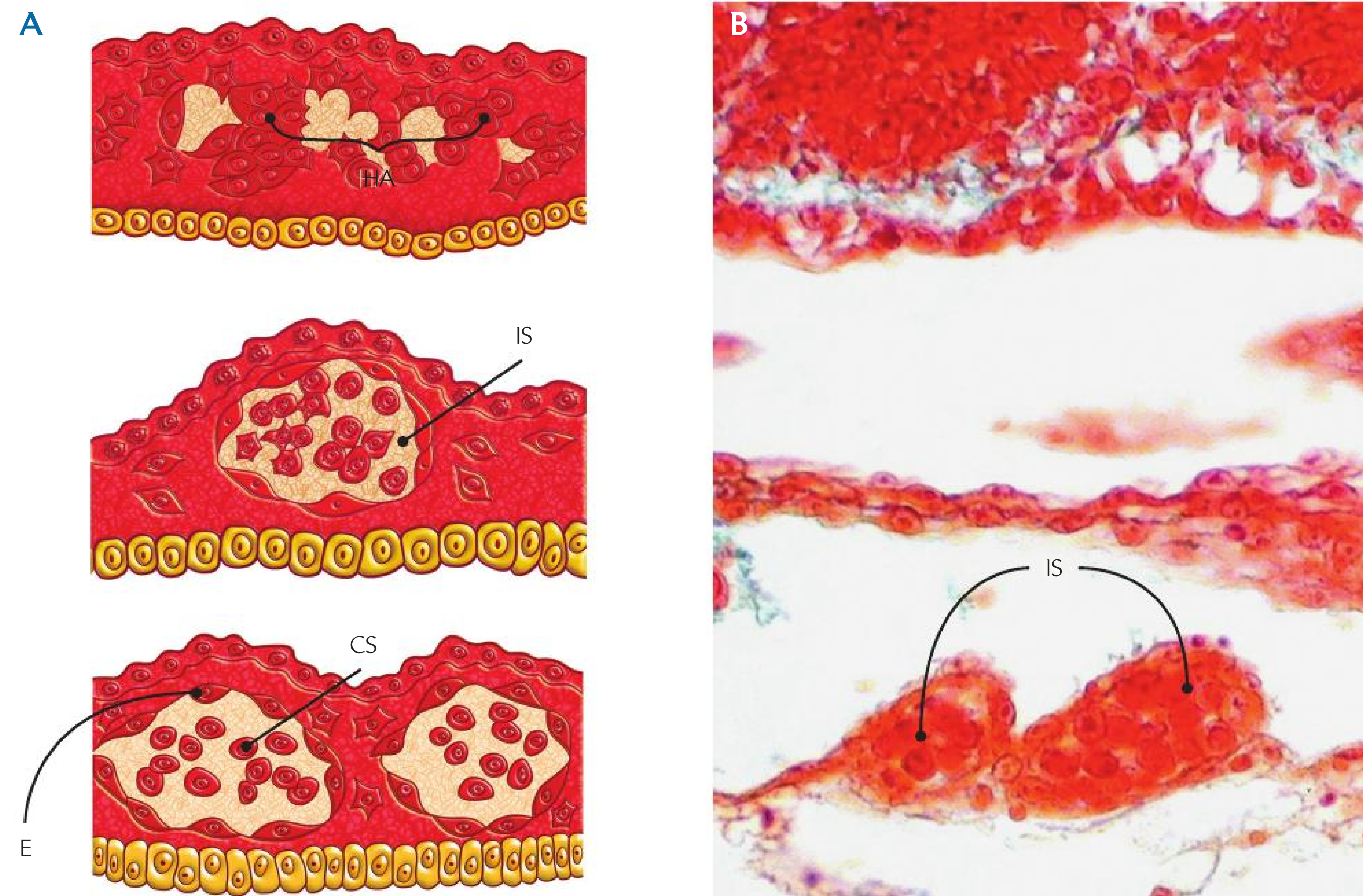


Figura 9-10. Esquema y fotomicrografía del inicio de la hematopoyesis en los islotes sanguíneos. **A.** Esquema que muestra cómo a partir de los hemoangioblastos (HA) se forman los islotes sanguíneos (IS) de los que se van a diferenciar el endotelio (E) y las células de la sangre (CS). **B.** Fotomicrografía de un corte histológico del saco vitelino en la que se observan los islotes sanguíneos (IS)

Inicio de la formación del corazón

La morfogénesis cardíaca comienza aproximadamente en el día 18 con la formación de los primordios miocárdicos y los tubos endocárdicos, en el mesodermo esplácnico que conforma la herradura cardiogénica. Al final de la tercera semana, los primordios miocárdicos y los tubos endocárdicos se fusionan dando lugar al tubo cardíaco. El tubo cardíaco, en su extremo caudal, recibe la sangre de las venas vitelinas, umbilicales y cardinales, que traen la sangre del saco vitelino, las vellosidades coriónicas y el embrión, respectivamente. El extremo cefálico del tubo cardíaco está conectado a los arcos aórticos, que son los vasos por los que la sangre llega a la aorta, y desde esta se distribuye a las arterias vitelinas, umbilicales e intraembrionarias. El corazón comienza a latir aproximadamente al día 22 ± 1, y en este momento se establecen las circulaciones intraembrionaria y extraembrionaria (**Capítulo 22**).

RESUMEN

- La tercera semana comienza con la gastrulación, por la que el embrión adquiere la morfología de disco trilaminar formado por las tres capas germinativas: ectodermo, mesodermo y endodermo. Cada una de estas capas dará origen a tejidos y órganos específicos.
- El ectodermo, situado encima de la notocorda, se engrosa y forma la placa neural que se pliega para dar lugar al tubo neural del que se desarrollará el sistema nervioso. A este proceso se le denomina *neurulación*.
- El mesodermo se regionaliza en el mesodermo paraaxial, que se segmenta y forma las somitas, el mesodermo intermedio y el mesodermo lateral, que se delamina en el mesodermo esplácnico y el mesodermo somático.
- El sistema cardiovascular y las células sanguíneas también comienzan a formarse en la tercera semana a partir del mesodermo. Las células sanguíneas se desarrollan en los islotes sanguíneos del saco vitelino. Los vasos se originan por vasculogénesis a partir de los angioblastos. Los vasos formados crecen por angiogénesis y maduran por incorporación de células mesenquimatosas.
- El corazón comienza su desarrollo a partir del mesodermo esplácnico de la herradura cardiogénica, que por los plegamientos se fusiona formando el tubo cardíaco primitivo para empezar a latir al final de la tercera semana.

AUTOEVALUACIÓN

Visita el sitio web complementario para resolver las siguientes preguntas:

( ) **1.** Las somitas participan en la formación de:
a. Esqueleto axial
b. Vasos sanguíneos
c. Melanocitos
d. Discos intervertebrales

( ) **2.** El celoma intraembrionario se forma como una consecuencia del proceso de:
a. Tubulación
b. Neurulación
c. Segmentación del mesodermo
d. Delaminación del mesodermo

( ) **3.** El inductor del ectodermo para formar la placa neural es:
a. Cresta neural
b. Membrana bucofaríngea
c. Notocorda
d. Nódulo primitivo

( ) **4.** Se forma durante la gastrulación por migración craneal de células que se introducen por el nódulo primitivo:
a. Proceso notocordal
b. Membrana bucofaríngea
c. Canal neuroentérico
d. Mesodermo paraaxial

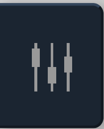
( ) **5.** El mesodermo intraembrionario se forma a partir del:
a. Hipoblasto
b. Epiblasto
c. Citotrofoblasto
d. Mesodermo extraembrionario

( ) **6.** ¿Cuál es la causa de la formación del teratoma sacrococcígeo?
a. Células multipotenciales en la porción caudal de la línea primitiva
b. Células totipotenciales en la porción caudal de la línea primitiva
c. Células pluripotenciales en la porción caudal de la línea primitiva
d. Células ectodérmicas en la porción caudal de la línea primitiva

( ) **7.** ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta en cuanto a la gastrulación?
a. El endodermo deriva del hipoblasto
b. La línea primitiva determina la polaridad embrionaria
c. Inicia con la formación del surco primitivo
d. Inicia aproximadamente el día 21 posfertilización

( ) **8.** El corazón es un derivado de:
a. Mesodermo axial
b. Mesodermo paraaxial
c. Mesodermo intermedio
d. Mesodermo lateral

( ) **9.** Durante el establecimiento de los ejes embrionarios se observa que:
a. La cloaca determina el segmento dorsal
b. *NODAL* se expresa a la izquierda de la línea primitiva
c. La región cefálica es regulada por *Brachyury*
d. La estría primitiva se origina en la región cefálica



( ) **10.** La gastrulación ocurre aproximadamente entre los días:

a. 4 y 5
b. 7 y 10
c. 12 y 14
d. 15 y 18

 VISITA EL SITIO WEB Y ENCONTRARÁS:

- Figuras
- Embriofetoteca
- Enlaces de interés
- Lecturas recomendadas

CAPÍTULO 10

DESARROLLO EMBRIONARIO SOMÍTICO: DE LA TERCERA A LA OCTAVA SEMANA (ETAPA DE ORGANOGÉNESIS)

Manuel Arteaga Martínez
Isabel García Peláez

OBJETIVOS

- Describir el proceso que determina que el embrión, de tener una morfología discoidal y plana, adopte la forma tubular o cilíndrica que tiene el cuerpo humano definitivo.
- Señalar los rasgos morfológicos principales que caracterizan al embrión en cada uno de los estadios del desarrollo entre la cuarta y la octava semana posfertilización.
- Reconocer los pasos a seguir y los instrumentos que se necesitan para estimar la edad morfológica real de un embrión fuera del claustro materno.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo embrionario ***somítico*** comprende del final de la tercera semana al final de la octava semana. Se considera que el momento de su inicio es cuando aparece el primer par de somitas. Es en este período en el que todos los segmentos corporales y todos los órganos internos inician su desarrollo, motivo por el cual se le considera como el período de la organogénesis. Sin embargo, cabe destacar el hecho de que, si bien los órganos han comenzado a formarse e incluso algunos inician su función, aún necesitan adquirir mayor madurez que les permita prepararse para la vida posnatal; esta madurez se alcanza durante la etapa fetal (de la novena semana en adelante). En este período del desarrollo prenatal, el embrión es susceptible a los agentes teratogénicos, los cuales pueden producirle retraso o alteraciones en su desarrollo general o de algún(os) órgano(s) provocando dismorfias mayores, e incluso la muerte del embrión, lo que desencadena la pérdida del embarazo (**Aborto**).

Al igual que en el período presomítico, entre la tercera y la octava semana los cambios morfológicos del embrión son muy rápidos, produciendo importantes modificaciones en la morfología embrionaria de un día para otro que determinan que la apariencia de un embrión del inicio de una semana sea totalmente diferente a la que presenta al final de esa misma semana; al período embrionario somítico corresponden los estadios 9 al 23, cuyas características principales serán tratadas de forma breve en este capítulo y serán presentadas de manera detallada en los capítulos correspondientes a la segunda mitad de este libro.

ABORTO

Se define como *aborto* a la interrupción del embarazo por cualquier medio antes de que el embrión/feto esté suficientemente maduro para poder sobrevivir fuera del útero materno; esto es con edad gestacional menor de 20 semanas o con un peso corporal del producto menor de 500 g. Se considera aborto *precoz* o *temprano* a la pérdida del embarazo desde la fertilización hasta la novena semana, y aborto *tardío* de la décima semana en adelante. El aborto puede ser espontáneo o inducido.

Aborto espontáneo

Se considera como aborto *espontáneo* a la pérdida involuntaria del embarazo en las condiciones antes señaladas, y en la que, por lo tanto, no ha habido ninguna acción materna ni de ninguna otra persona para interrumpir el embarazo. En los embarazos reconocidos, la frecuencia del aborto espontáneo oscila entre el 10 y 20%, presentándose la mayor incidencia entre la octava y la décimo segunda semana de gestación. Entre los factores conocidos que pueden provocar un aborto espontáneo existen algunos asociados con el embrión/feto y otros de origen materno o paterno. Entre los problemas del embrión/feto se encuentran las alteraciones cromosómicas (triploidías o trisomías) y las no cromosómicas (alteraciones morfológicas o funcionales de uno o varios de sus órganos vitales); entre los factores maternos, las infecciones, enfermedades crónicas, alteraciones del aparato reproductor materno, problemas hormonales, alteraciones cromosómicas estructurales balanceadas, nutrición deficiente, consumo de alcohol, tabaco y otras drogas, enfermedades inmunitarias, traumas (físicos o psíquicos), procedimientos diagnósticos o terapéuticos, etcétera; y entre los factores paternos, las alteraciones cromosómicas estructurales balanceadas. Si la mujer ha tenido tres o más abortos espontáneos, se habla de un *aborto de repetición*. Si se juntan las tasas de pérdidas tempranas del embrión presomítico en embarazos no reconocidos (**Capítulo 8: Alteraciones de la implantación**) y las del aborto espontáneo, la suma es del 30-50%. Lo anterior quiere decir que aproximadamente la mitad de los ovocitos fertilizados se pierden antes de que el producto sea viable, por lo que el aborto representa la complicación más frecuente del embarazo.

Aborto inducido

Se considera aborto *inducido* a la interrupción del embarazo antes del tiempo de viabilidad fetal mediante la utilización de algún procedimiento intencional. Puede ser de varios tipos: 1) terapéutico, el cual tiene que ser indicado por un comité de ética para proteger la vida o la salud de la madre (cardiopatías maternas no controladas, hipertensión arterial grave, neoplasias, etc.) o por malformación fetal grave (anencefalia, encefalocele masivo, acardia, etc.); 2) electivo o voluntario, que se realiza a petición de la madre, pero no por razones de salud materna o enfermedad fetal, y solo puede ser llevado a cabo en los países o estados donde está legalmente establecido; 3) legal, en el cual debe haber dictamen de un juez y aprobación de un comité de ética (en casos como violación); y 4) criminal, que se realiza de forma clandestina, sin mediación ni dictamen de ningún comité de ética, y que puede ser realizado por profesionales sanitarios o por cualquier otra persona de dudosa calidad ética y moral; este tipo de aborto inducido tiene una elevada tasa de mortalidad materna y es perseguido por la Ley. En las tres primeras modalidades de aborto inducido, este puede ser instrumental (legrado uterino), por aspiración o provocando contracciones uterinas (con aplicación de soluciones por vía parenteral). En el aborto criminal, el aborto puede ser realizado por cualquiera de los procedimientos anteriores o induciendo contracciones uterinas mediante soluciones o medicamentos por vía oral, rotura instrumental de las membranas corioamnióticas, inyección de soluciones en la cavidad amniótica, o cualquier otro medio que rompa la homeostasis embrionaria/fetal.

PLEGAMIENTO O TUBULACIÓN DEL EMBRIÓN

Es el mecanismo mediante el cual el embrión adopta una morfología tubular a partir de la forma plana o discoidal que tenía hasta la etapa de gastrulación. Este proceso comienza al final de la tercera semana y concluye durante la cuarta semana.

Terminada la gastrulación, comienza el proceso de plegamiento o tubulación embrionaria, mediante el cual el cuerpo del embrión, de tener la forma de un disco aplanado, adopta una apariencia tubular que mantendrá de aquí en adelante. Este plegamiento ocurre tanto en el plano coronal como en el transversal, y va llevando a los extremos cefálico y caudal y a los bordes laterales derecho e izquierdo del disco embrionario a una posición ventral y cada vez más próximos entre sí. Durante este proceso existe un rápido crecimiento del embrión que produce un importante incremento en la longitud craneocaudal, así como un cambio constante en la forma y las relaciones de los segmentos del cuerpo embrionario. Durante este período también se produce una disminución relativa en el tamaño de la unión que tiene el embrión con el saco vitelino, y el amnios envuelve todo el cuerpo del embrión y no solo su porción dorsal, como lo hacía durante la gastrulación. Comienza aproximadamente al día 21 ± 1 con la formación de cuatro pliegues en los bordes del disco embrionario, que en conjunto producen los plegamientos cefálico, caudal y laterales del embrión.

Plegamientos cefálico y caudal

Los plegamientos cefálico y caudal del embrión se producen por el crecimiento de las porciones craneal y caudal del embrión, junto con la formación de un pliegue en cada extremo en la unión del disco embrionario con el amnios y la pared del saco vitelino: el pliegue cefálico y el pliegue caudal. Dichos pliegues

crecen en dirección ventral y van llevando rápidamente a los bordes cefálico y caudal del disco embrionario en dirección ventrocaudal y ventrocefálica, respectivamente, realizando un giro de más o menos 180° (**Figuras 10-1 y 10-2**).

Pliegue cefálico

En el inicio de la cuarta semana se ha formado ya la placa neural, que con su forma piriforme ocupa toda la región dorsomedial del ectodermo y gran parte de las regiones dorsolaterales (**Figura 10-1A**). La placa neural se continúa cranealmente con la membrana bucofaríngea, la cual a su vez se une con la cavidad pericárdica (en cuyo interior se está formando el tubo cardíaco primitivo), y finalmente esta última con el tabique transverso, que termina en la unión con el amnios y la pared del saco vitelino. Justo a nivel de dicha unión del tabique transverso con las paredes de las cavidades amniótica y vitelina es donde se forma el pliegue cefálico, el cual se va haciendo más profundo en dirección ventral (**Figura 10-2A**).

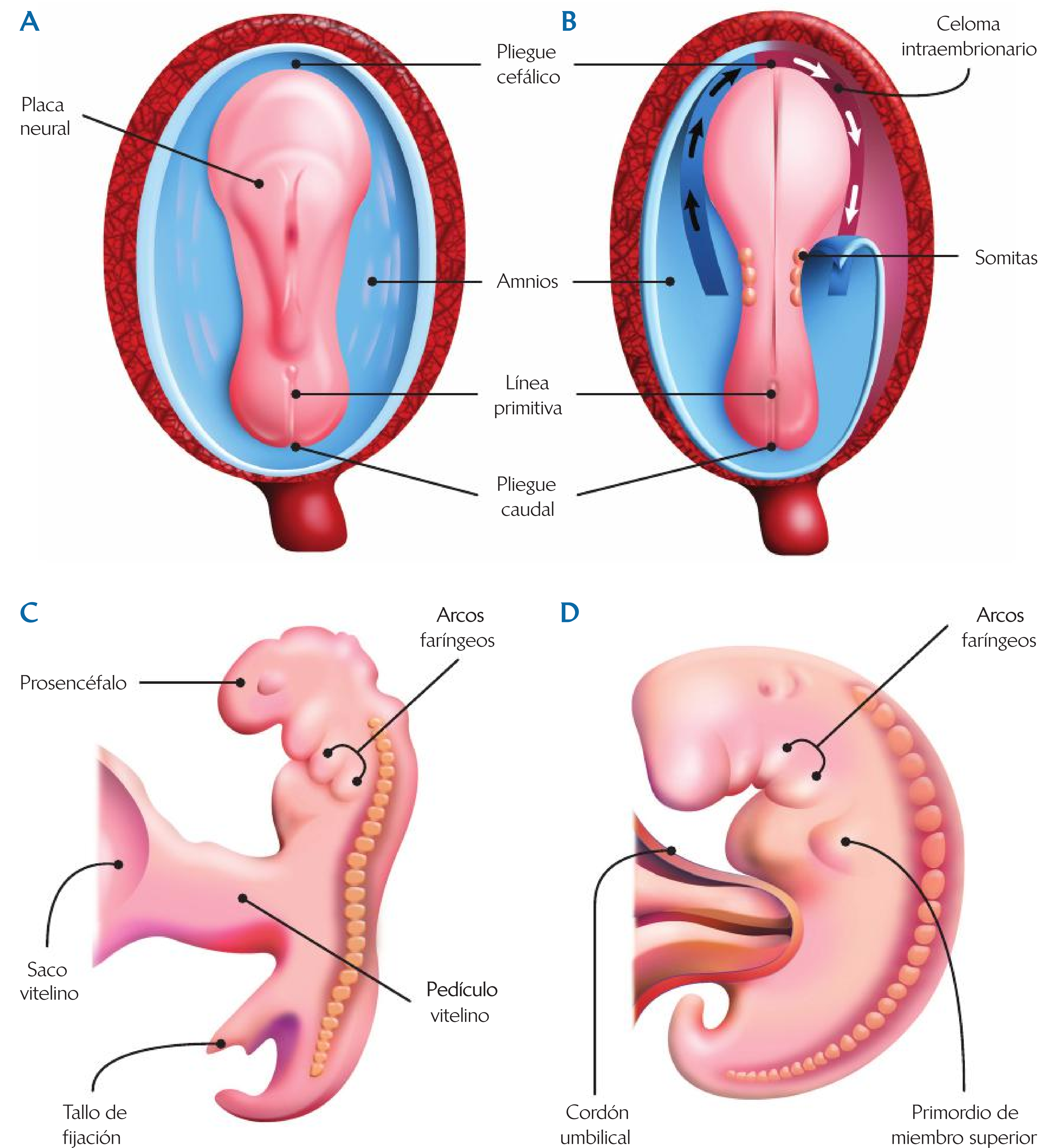


Figura 10-1. Esquemas de embriones de la cuarta semana que muestran el proceso de plegamiento del embrión. **A.** Vista dorsal de un embrión de 21 ± 1 días. Nótese la posición de la placa neural, el pliegue cefálico, el pliegue caudal y la línea primitiva en proceso de involución. **B.** Vista dorsal de un embrión de 23 ± 1 días. Han aparecido ya los tres primeros pares de somitas. Se seccionó del lado derecho el amnios para mostrar el celoma intraembrionario (*flechas*) en forma de herradura alrededor del pliegue cefálico. **C.** Vista lateral izquierda de un embrión de 26 ± 1 días. Se observan ya los primeros arcos faríngeos y el embrión comienza a curvarse en dirección ventral. **D.** Vista lateral izquierda de un embrión de 28 ± 1 días. Se aprecia el primordio del miembro superior y se han unido el pedículo de fijación y el pedículo vitelino para formar el cordón umbilical; nótese la franca incurvación del embrión y la aproximación de sus extremos cefálico y caudal al cordón umbilical

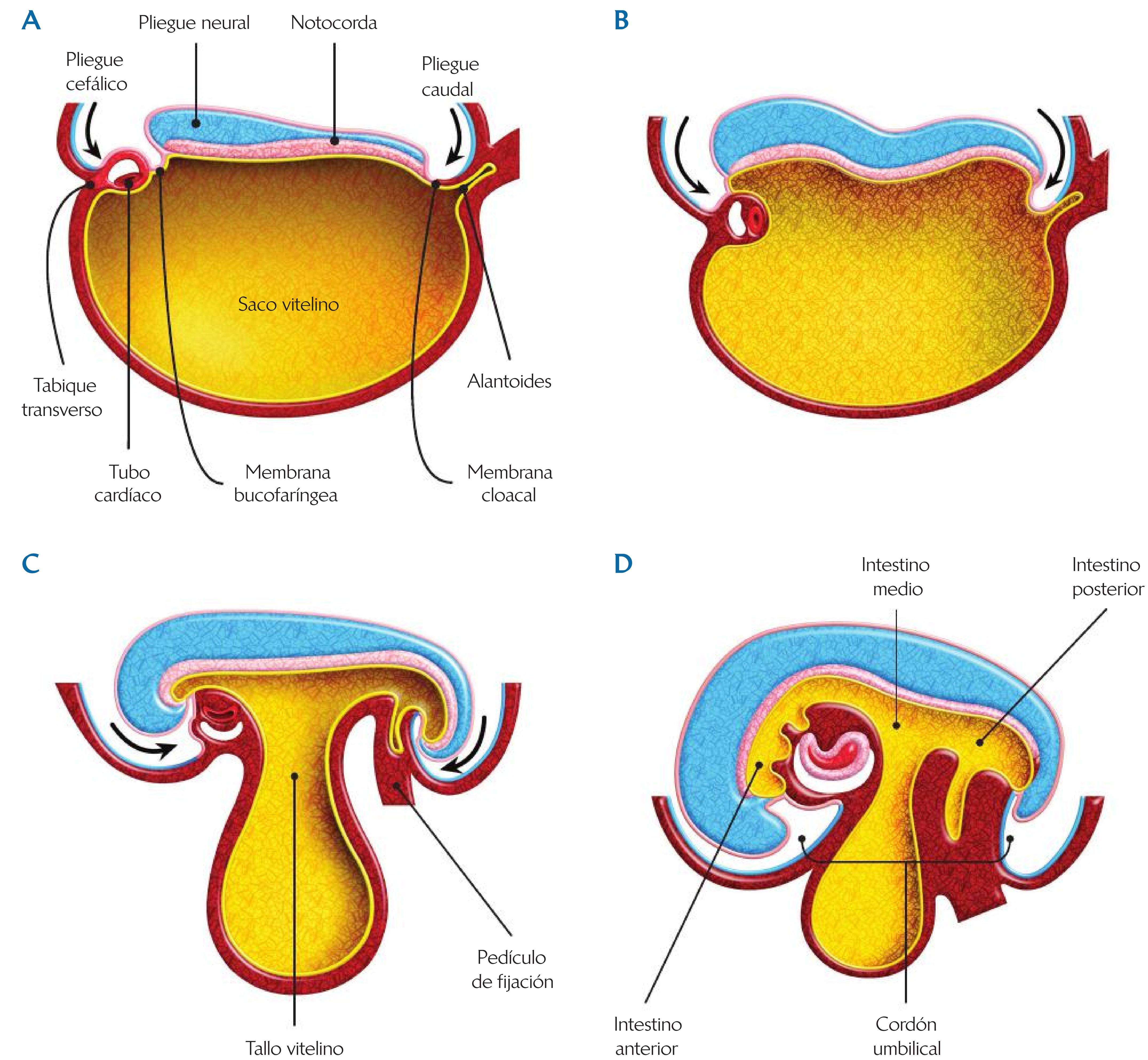


Figura 10-2. Esquemas de embriones de la cuarta semana que muestran el proceso de plegamiento del embrión en cortes sagitales. **A.** Embrión de 21 ± 1 días. Nótese la posición de los pliegues cefalocaudales y la secuencia cefalocaudal del tabique transverso, tubo cardíaco, membrana bucofaríngea y pliegue neural; en el extremo caudal del embrión se aprecian la alantoides y la membrana cloacal. **B.** Embrión de 23 ± 1 días. Los pliegues cefálico y caudal se han profundizado y el eje de tabique transverso, tubo cardíaco, membrana bucofaríngea y pliegue neural ha rotado aproximadamente 90° respecto a su posición anterior. **C.** Embrión de 26 ± 1 días. El eje tabique transverso, tubo cardíaco, membrana bucofaríngea y pliegue neural ha rotado aproximadamente 180° respecto a su posición original; en el extremo opuesto, el pliegue caudal se ha profundizado mucho y ha desplazado a la cola y el pedículo de fijación en dirección ventrocefálica. **D.** Embrión de 28 ± 1 días. Se han unido ya el pedículo vitelino y el pedículo de fijación para dar lugar al cordón umbilical, y se ha formado también el intestino anterior, medio y posterior

Mientras se está profundizando este pliegue, aproximadamente al día 23 ± 1, la porción craneal de la placa neural (futuro prosencéfalo) está creciendo muy rápidamente proyectándose hacia la cavidad amniótica, y junto con el desarrollo del pliegue cefálico van cambiando la orientación craneocaudal que existía entre la placa neural, la membrana bucofaríngea, la cavidad pericárdica y el tabique transverso, que ahora alcanza una orientación dorsoventral, habiendo girado aproximadamente 90° respecto a su posición original (**Figura 10-2B**).

El desarrollo continúa y el pliegue cefálico se hace cada vez más profundo, mientras que el prosencéfalo es ya muy prominente. Alrededor del día 26 ± 1, el prosencéfalo, la membrana bucofaríngea, la cavidad pericárdica y el tabique transverso presentan nuevamente una orientación craneocaudal, pero habiendo invertido el orden en el que se encontraban originalmente, ya que ahora se encuentran en secuencia cefalocaudal: el prosencéfalo, la membrana bucofaríngea, la cavidad pericárdica (con el corazón en su interior) y el tabique transverso, habiendo tenido un giro total de 180° desde su posición original (**Figuras 10-1C,D y 10-2C,D**).

Este plegamiento cefálico del embrión da también como resultado que la porción craneal del techo del saco vitelino vaya

quedando atrapada dentro del embrión entre la notocorda (ventral con respecto a la placa neural) y la membrana bucofaríngea, la cavidad pericárdica y el tabique transverso, formando el intestino anterior. Este intestino anterior, en su extremo cefálico termina en la membrana bucofaríngea, mientras que por su extremo caudal se continúa con el intestino medio, que se ubica frente a la unión con el saco vitelino y que, aunque se ha estrechado, mantiene conexión con el saco vitelino a través del pedículo vitelino (**Figura 10-2**).

Pliegue caudal

También en el inicio de la cuarta semana se forma otro pliegue, ahora en el extremo opuesto del disco embrionario, que recibe el nombre de ***pliegue caudal*, en el sitio de unión de la** membrana cloacal con las paredes de la cavidad amniótica y del saco vitelino. Cefálico a la membrana cloacal, queda el vestigio de la línea primitiva, que ha involucionado después de la gastrulación y por arriba de esta la notocorda (**Figura 10-1A**). De manera simultánea, en la pared dorsocaudal del saco vitelino, cerca de su unión con el embrión, aparece una evaginación en forma de salchicha, la alantoides, que posteriormente será incorporada dentro del embrión y participará en el desarrollo de la vejiga urinaria (**Figura 10-2A**); **la alantoides, conforme cre**ce, se proyecta al interior del pedículo o tallo de conexión, que une al embrión con la pared del saco coriónico.

El pliegue caudal, al igual que el pliegue cefálico, se va dirigiendo en dirección ventral y posteriormente ventrocefálica, y junto con el crecimiento de la porción caudal de la placa neural (que está formando la médula espinal), va desplazando lo que originalmente era el extremo caudal del disco embrionario a una posición ventrocefálica con respecto a la membrana cloacal, y caudal a esta última queda el remanente de la línea primitiva. Este pliegue también es responsable de que el tallo de conexión con la alantoides en su interior vaya siendo desplazado en dirección cefálica, justo caudal al pedículo vitelino, así como de que la porción más caudal del techo del saco vitelino vaya quedando atrapada en esa zona para formar el intestino posterior. Todos estos cambios ocurren en el transcurso de la cuarta semana, entre los días 23 y 26 ± 1 (**Figuras 10-1 y 10-2**).

Plegamiento lateral

Pliegues laterales

Los pliegues laterales derecho e izquierdo se forman también durante la cuarta semana en la unión de los bordes laterales del disco embrionario con las paredes de la cavidad amniótica y el saco vitelino. De manera simultánea a la formación de estos pliegues, se están constituyendo los pliegues cefálico y caudal, el tubo neural y las somitas. Los pliegues laterales se van profundizando primero ventralmente y ventromedialmente después, de tal manera que cambiarán la morfología plana que tenía el embrión a una forma tubular. Además, irán estrechando poco a poco en este plano la conexión del saco vitelino con el embrión, haciendo que la continuidad entre estas estructuras quede reducida a un estrecho tallo o pedículo vitelino (**Figura 10-3**), **estrechamiento que se suma con el** que le están produciendo también el desplazamiento de los extremos cefálico y caudal del embrión. A la porción del saco vitelino que queda atrapada en medio del embrión frente al pedículo vitelino se le llama ***intestino medio*, que se continúa** cefálicamente con el intestino anterior y caudalmente con el intestino posterior (**Figuras 10-2 y 10-3**).

A medida que progresan los pliegues cefálico, caudal y laterales, estos van arrastrando consigo a la membrana amniótica que va envolviendo el cuerpo del embrión y no solo su cara dorsal, como lo hacía en la etapa de disco embrionario, lo que determina que, cuando termine este proceso de plegamiento del embrión, la totalidad del cuerpo embrionario quede incluida en la cavidad amniótica. El amnios que envuelve al embrión se refleja en el cordón umbilical, formándole una cubierta epitelial también a este anexo.

MORFOLOGÍA DEL EMBRIÓN EN LA ETAPA EMBRIONARIA SOMÍTICA

La etapa embrionaria somítica corresponde a los estadios 9 a 23 de Streeter. Comienza en el momento en el que aparece el primer par de somitas, aproximadamente al día 20 ± 1 (final de la tercera semana), y concluye al día 56 ± 1 (final de la octava semana). Durante esta etapa ocurre la morfogénesis principal de la mayoría de los órganos y segmentos del cuerpo.

La evidencia del primer par de somitas da inicio a esta etapa, la cual se caracteriza por una serie de cambios rápidos en la morfología externa e interna del embrión, así como un incremento constante pero relativamente discreto en las dimensiones del cuerpo. En una misma semana, la morfología embrionaria difiere drásticamente debido a la aparición de nuevas estructuras corporales y a los cambios que estas tienen en su forma y proporciones. Estas diferencias morfológicas, junto con algunas características cuantitativas, son la base de los horizontes embrionarios descritos por Streeter, que se resumen en el **Cuadro 10-1**.

Semana 3

Estadio 9 (días 20-21) (**Figura 10-4**). En este estadio aparecen los tres primeros pares de somitas y el embrión prácticamente ha alcanzado ya su forma tubular definitiva, midiendo 1.5-3.0 mm de longitud. En la superficie dorsal, la placa neural que se formó en el estadio previo presenta una depresión longitudinal, el surco neural, limitado lateralmente por dos elevaciones, los pliegues neurales. En este estadio comienza el desarrollo del sistema cardiovascular con la formación de la herradura cardiogénica y la fusión de los primordios mioendocárdicos.

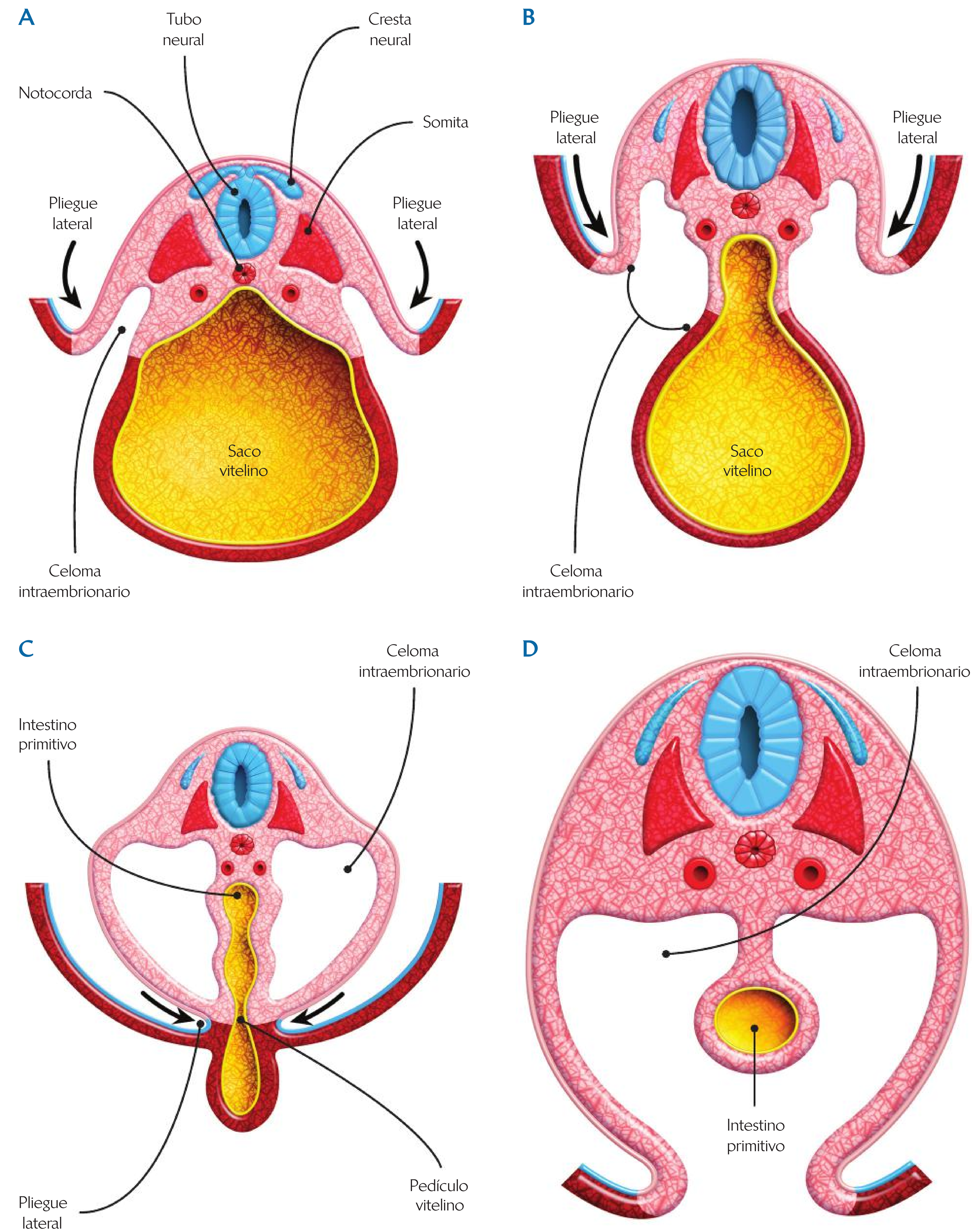


Figura 10-3. Esquemas de embriones de la cuarta semana que muestran el proceso de plegamiento del embrión en cortes transversales. **A.** Embrión de 21 ± 1 días. Los pliegues laterales derecho e izquierdo comienzan a desplazarse en dirección ventral, empezando a quedar atrapada una parte del celoma intraembrionario entre la pared dorsolateral del cuerpo y el saco vitelino. **B.** Embrión de 23 ± 1 días. Los pliegues laterales se han profundizado aún más y se ha estrechado considerablemente la implantación del saco vitelino. **C.** Embrión de 26 ± 1 días. Los pliegues laterales casi hacen contacto uno con el otro, dejando atrapado el techo del saco vitelino entre el celoma intraembrionario y constituyendo ya el intestino primitivo. **D.** Embrión de 28 ± 1 días. El pedículo vitelino pierde su continuidad con el intestino primitivo a excepción de la región del cordón umbilical, donde la mantendrá hasta la semana 9 o 10, quedando el intestino primitivo totalmente rodeado por el celoma intraembrionario

Cuadro 10-1. Estadios de desarrollo embrionario

	Estadio	Edad (días)	Nº somitas	Longitud mayor (mm)	Principales características
Periodo presomítico	1	0			Fertilización del ovocito
	2	2-3			Etapa de mórula (12-16 blastómeros)
	3	4-5			Blastocisto temprano. Presencia de blastocele
	4	5-6			Eclosión del blastocisto. Inicio de la implantación
	5	7-12		0.1-0.2	Formación del disco embrionario bilaminar (epiblasto e hipoblasto)
	6	13-15		0.2-0.3	Presencia de línea primitiva. Inicio del desarrollo de vellosidades coriónicas
	7	15-17		0.4-0.6	Inicia la gastrulación (ectodermo, mesodermo y endodermo)
	8	17-19		0.6-1.5	Formación de notocorda, placa neural y canal neuroentérico
Periodo somítico	9	20-21	1-3	1.5-3.0	Pliegues neurales muy evidentes y surco neural profundo. Presencia de pliegue cefálico
	10	22-23	4-12	2.0-3.5	Embrión recto o ligeramente curvado. Inicio de fusión de los pliegues neurales. Aparecen el 1° y 2° arcos faríngeos
	11	24-25	13-20	2.5-4.5	Embrión curvado. Neuroporo rostral casi cerrado. Presencia de vesículas ópticas y placodas óticas
	12	26-27	21-29	3.0-5.0	Embrión en forma de "C". Neuroporo rostral cerrado y el caudal muy pequeño. 3er arco faríngeo. Presencia de fosas óticas y de la yema de miembros superiores. Comienza a perforarse la membrana bucofaríngea
	13	28-30	30-35	4.0-6.0	Miembros superiores en forma de aleta. Aparece el 4° arco faríngeo, las yemas de los miembros inferiores, las placodas de la lente y las placodas olfatorias
	14	31-32	> 35	5.0-7.0	Flexión de la cabeza sobre el tronco. Formación de las vesículas cerebrales primarias y de las flexuras cervical y pontina. Inicia la invaginación de las placodas de la lente y la formación de las copas ópticas. Presencia de las fosas olfatorias. Miembros superiores en forma de pala y miembros inferiores en forma de aleta
	15	33-36		7.0-9.0	Formación de vesículas cerebrales secundarias. Presencia del seno cervical. Se forma la placa de la mano y los miembros inferiores en forma de pala
	16	37-40		8.0-11.0	Miembros superiores con esbozos de codo y muñeca, y los inferiores en forma de placa. Aparecen las prominencias auriculares bordeando el primer surco faríngeo. Se identifica pigmento en la retina
	17	41-43		11.0-14.0	Vesículas cerebrales muy prominentes. El tronco y el cuello comienzan a enderezarse. Prominencias auriculares muy evidentes. Presencia de radiaciones digitales en las placas de las manos
	18	44-46		13.0-17.0	Comienzan a desarrollarse los párpados. Pabellones auriculares primitivos. Presencia de muescas en el borde libre de las placas de las manos y de radiaciones digitales en las placas de los pies. Los pezones son ya visibles
	19	47-48		16.0-18.0	El tronco se alarga y endereza. Los miembros superiores se alargan ventralmente y los dedos son claramente visibles. Intestino medio muy prominente que abulta la base del cordón umbilical
	20	49-51		18.0-22.0	Aparece el plexo vascular del cuero cabelludo. Los miembros se doblan a nivel de codo y rodilla. Dedos de las manos prominentes, pero cortos y unidos por la membrana interdigital. Presencia de muescas en el borde libre de las placas de los pies. La cola es corta pero aún visible
	21	52-53		22.0-24.0	Las manos y los pies se aproximan a su contralateral. Desaparece la membrana interdigital de las manos dejando libres los dedos. Dedos de los pies identificables pero aún unidos por la membrana interdigital
	22	54-55		23.0-28.0	Cuello claramente identificable. Los párpados casi cubren los ojos. Talón claramente distinguible; longitud del pie de 4.0-4.9 mm; la membrana interdigital del pie ha desaparecido casi por completo dejando libres los dedos
	23	56		27.0-31.0	La cabeza se redondea. Los párpados cubren los ojos. Pabellones auriculares casi a nivel de los ojos. El pie mide 5.2-6.2 mm. La cola ha desaparecido o es rudimentaria. Genitales externos presentes pero no distinguibles

Basado en: Mall, 1907, 1914; Iffy, et al., 1967; Nishimura, et al., 1968, 1974; O'Rahilly, 1979; England, 1983; Arteaga, et al., 1993; García-Peláez, et al., 1993; Moore y Persaud, 1999; Carlson, 2000.

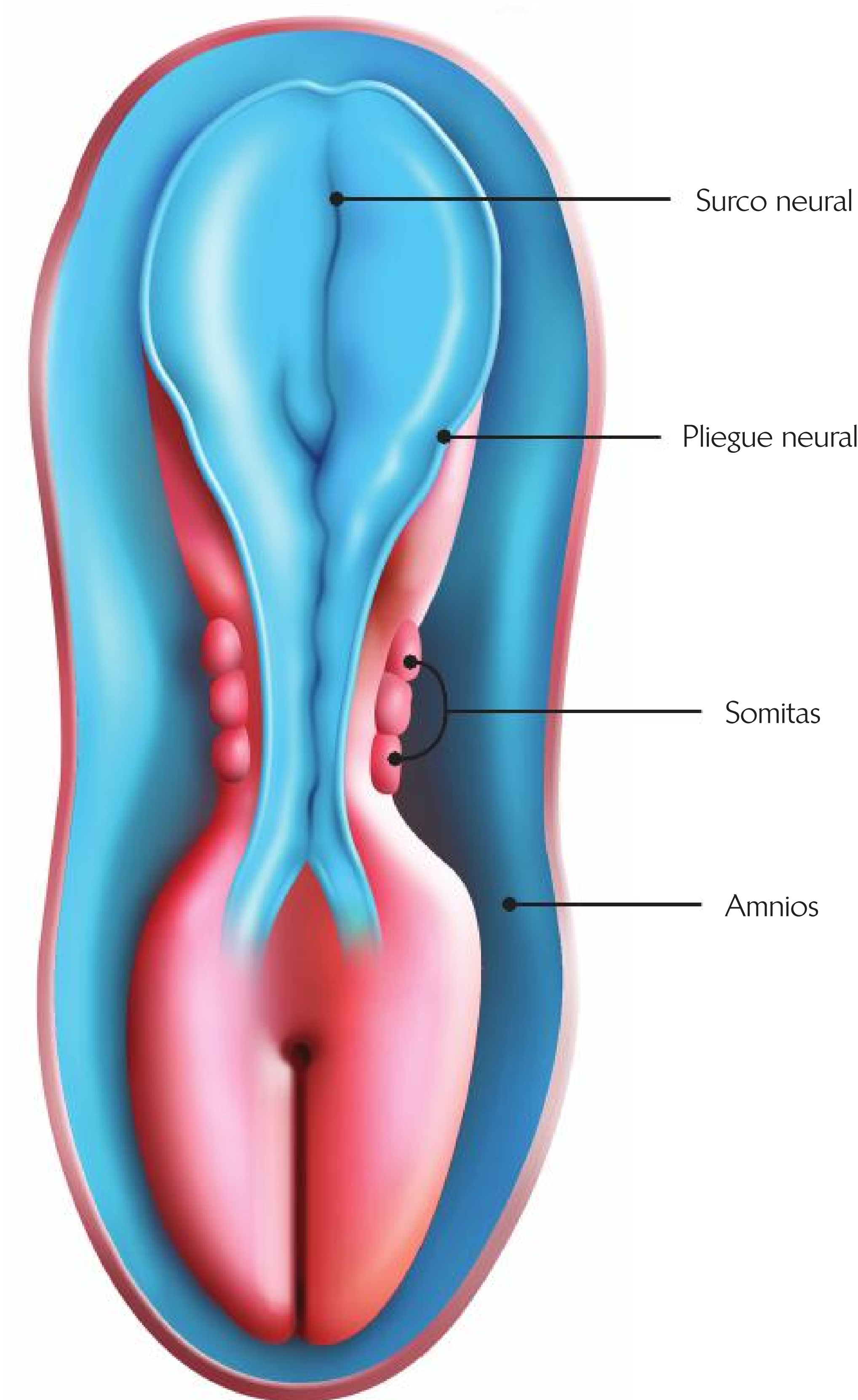


Figura 10-4. Esquema de un embrión del estadio 9, final de la tercera semana (20-21 días), en una vista dorsal. En esta etapa han aparecido los tres primeros pares de somitas y se ha formado el surco neural a todo lo largo de la superficie dorsal del embrión

Semana 4

Comprende los estadios 10-12. Durante esta semana, el embrión concluye la tubulación; el intestino primitivo se cierra ventralmente y se mantiene solo un estrecho pedículo de fijación a través del cual queda conectado al saco vitelino, aloja a la alantoides y da paso a los vasos vitelinos y umbilicales.

Estadio 10 (días 22-23) (Figura 10-5A). El embrión presenta ya 4-12 pares de somitas y mide 2.0-3.5 mm de longitud. Al inicio de este estadio el embrión es casi recto, curvándose ligeramente al final debido al crecimiento de los extremos cefálico y caudal. Los pliegues neurales comienzan a fusionarse, iniciándose el proceso de cierre del tubo neural, el cual permanece ampliamente abierto en su porción craneal y caudal (neuroporos rostral y caudal). Aparecen los dos primeros arcos faríngeos y se insinúa entre ellos la boca primitiva o estomodeo.

Estadio 11 (días 24-25) (Figuras 10-5B y 10-6A). Existen 13-20 pares de somitas y la longitud mayor es de 2.5-4.5 mm. Se acentúa la curvatura del embrión y pueden observarse las vesículas ópticas y las placodas óticas a ambos lados del extremo cefálico del embrión. El primer arco faríngeo se hace prominente, distinguiéndose en él los procesos maxilar y mandibular limitando al estomodeo, que está cubierto por la membrana bucofaríngea. Los neuroporos rostral y caudal están aún abiertos pero son ya muy pequeños.

Estadio 12 (días 26-27) (Figuras 10-5C y 10-6B). Se han formado ya 21-29 pares de somitas y se alcanzan 3.0-5.0 mm de longitud mayor. El embrión adopta una franca forma de "C" debido al desarrollo de las vesículas encefálicas y del extremo caudal embrionario. Se ha cerrado ya el neuroporo rostral y las vesículas ópticas son evidentes. Comienza a perforarse la membrana bucofaríngea y aparece el tercer arco faríngeo. Las placodas óticas se hunden, transformándose en fosas óticas. Aparecen los brotes o yemas de los miembros superiores.

Semana 5

Marca el inicio del segundo mes de vida intrauterina. Comprende los estadios 13-15. Durante esta semana, el embrión crece considerablemente, pudiendo determinarse la longitud coronilla-rabadilla (C-R) debido a la flexión general del cuerpo embrionario.

Estadio 13 (días 28-30) (Figura 10-7A). Hay 30-35 pares de somitas y el embrión mide 4.0-6.0 mm de longitud C-R. Se cierra el neuroporo caudal. A nivel de la vesícula óptica se forma un engrosamiento ectodérmico: las placodas de la lente (cristalino). Las fosas óticas se profundizan y transforman en vesículas óticas. A los lados del estomodeo se aprecian dos engrosamientos: las placodas olfatorias y aparecen los cuartos arcos faríngeos. Los miembros superiores adoptan la forma de una aleta y aparecen los brotes o yemas de los miembros inferiores. El extremo caudal o cola del embrión comienza a atenuarse.

Estadio 14 (días 31-32) (Figuras 10-7B y 10-8). Las somitas siguen formándose, pero ya no sobresalen a la superficie, impidiendo su conteo. La longitud C-R es de 5.0-7.0 mm. La cabeza del embrión se flexiona sobre el tronco, observándose la curvatura o flexura cervical. Por transparencia pueden verse las vesículas cerebrales primarias y la curvatura pontina. Las vesículas ópticas se transforman en copas ópticas, dentro de las cuales se hunden las placodas de la lente (cristalino), dando lugar a las vesículas de la lente. Las placodas olfatorias se convierten en fosas olfatorias. Los miembros superiores adoptan la forma de una pala o remo y los miembros inferiores la de una aleta corta.

Estadio 15 (días 33-36) (Figura 10-7C). El embrión mide 7.0-9.0 mm de longitud C-R. Las vesículas cerebrales primarias se transforman en vesículas cerebrales secundarias. Las vesículas de la lente se separan de la superficie ectodérmica. Las fosas olfatorias se profundizan y crecen sus bordes laterales formando los procesos nasales medial y lateral. El segundo arco faríngeo crece considerablemente ocultando al tercero y cuarto arcos, dejando una depresión denominada *seno cervical*. Los miembros superiores se aplanan en su extremo distal dando origen a la placa de la mano, mientras que los miembros inferiores adoptan la forma de una pala o remo.

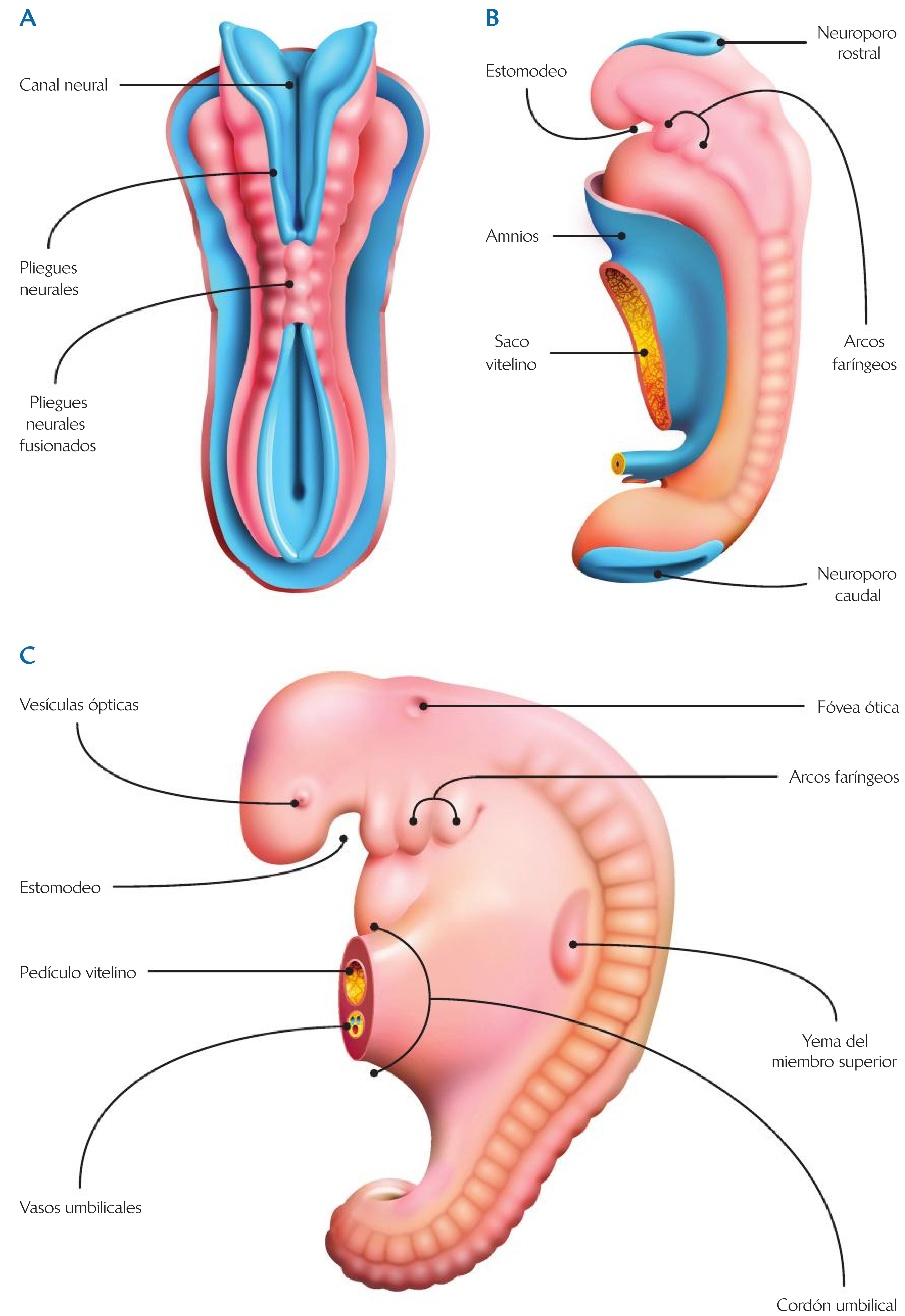


Figura 10-5. Esquemas de embriones de la cuarta semana. **A.** Vista dorsal del embrión del estadio 10 (22-23 días). Se ha iniciado el cierre del tubo neural. **B.** Vista izquierda del embrión del estadio 11 (24-25 días). El tubo neural se ha cerrado casi en su totalidad, quedando solo el neuroporo rostral y el neuroporo caudal por cerrarse; el tallo de conexión del saco vitelino comienza a estrecharse. **C.** Vista izquierda del embrión del estadio 12 (26-27 días). Se han cerrado ya los neuroporos rostral y caudal, el cordón umbilical se ha formado alojando en su interior el pedículo vitelino y los vasos umbilicales, y aparece el brote o yema de los miembros superiores

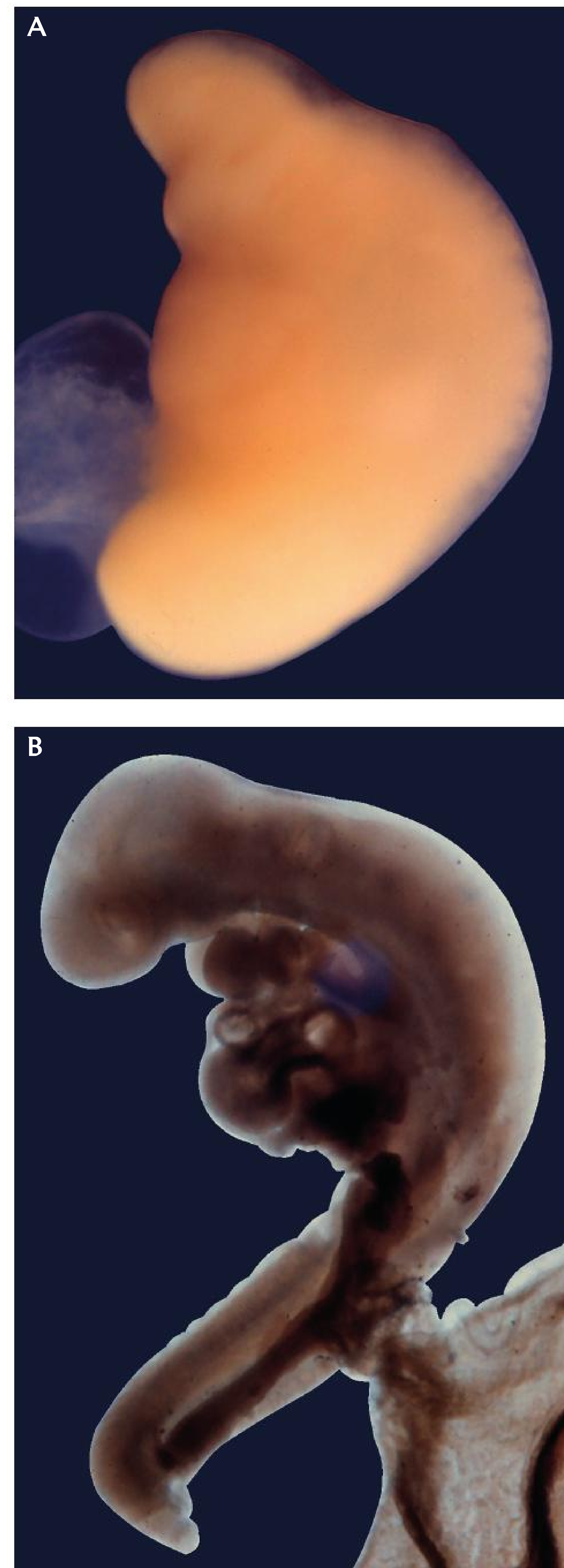


Figura 10-6. Embriones de la cuarta semana. A. Vista izquierda de un embrión del estadio 11 (24-25 días). B. Vista izquierda de un embrión del estadio 12 (26-27 días)

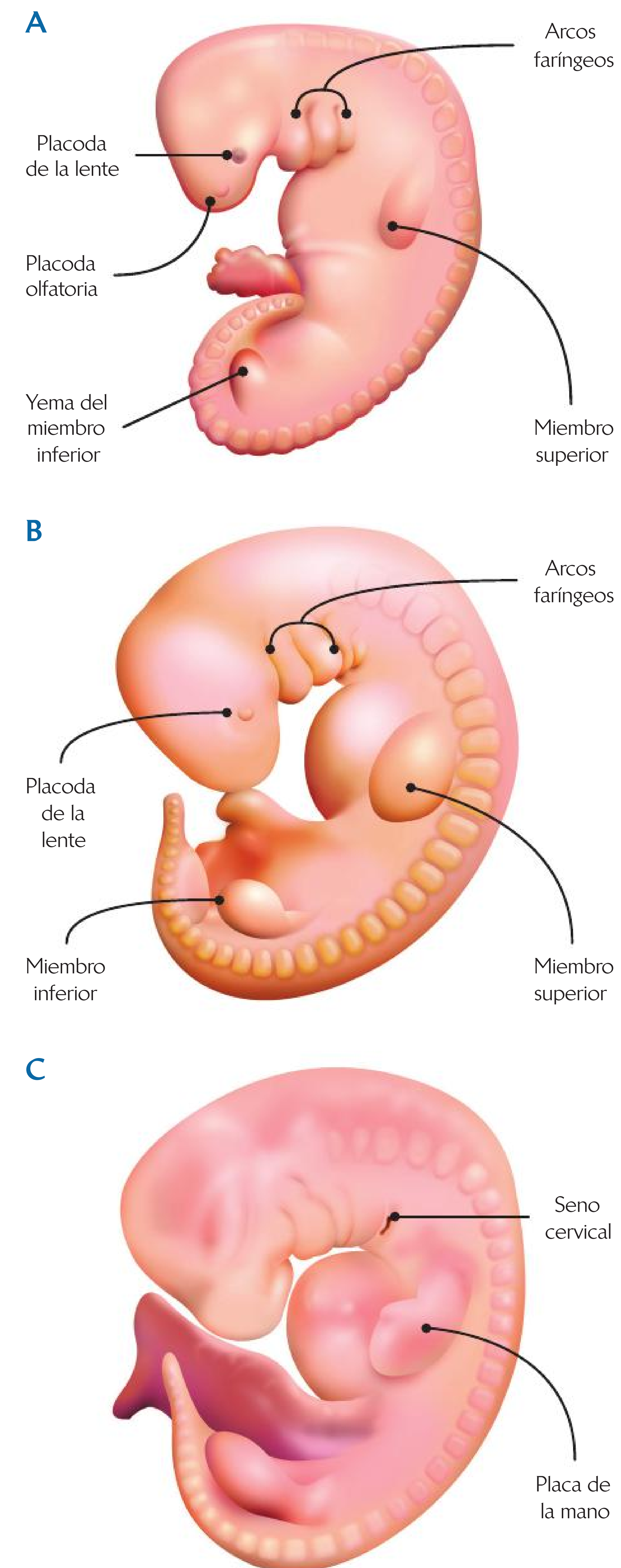


Figura 10-7. Esquemas de embriones de la quinta semana. A. Vista izquierda de embrión del estadio 13 (28-30 días). Se está formando el cuarto arco faríngeo, aparecen las placodas olfatoria y de la lente, los miembros superiores adoptan la forma de una aleta corta y surgen las yemas de los miembros inferiores. B. Vista izquierda de embrión del estadio 14 (31-32 días). Nótese el desarrollo de los miembros. C. Vista izquierda de embrión del estadio 15 (33-36 días). Se forman el seno cervical y la placa de la mano

Semana 6

Comprende los estadios 16 y 17. Durante esta semana, el embrión transforma radicalmente sus características faciales al comenzar la migración o desplazamiento de sus diferentes estructuras en dirección medioventral. En este momento ya hay sensibilidad superficial de la cara, pudiendo responder de manera refleja a los estímulos, y se ha informado que también puede haber movimientos espontáneos.

Estadio 16 (días 37-40) (Figuras 10-9A y 10-10A). El embrión alcanza 8.0-11.0 mm de longitud C-R. En los bordes del primer surco faríngeo aparecen unos abultamientos, las prominencias o montículos auriculares, primordios de los futuros pabellones auriculares. En los ojos aparece una coloración oscura dada por la pigmentación de la retina que comienza en este estadio. En algunos embriones, en los miembros superiores pueden distinguirse ya los esbozos del codo y la muñeca, y los miembros inferiores han formado ya la placa del pie.

Estadio 17 (días 41-43) (Figuras 10-9B y 10-10B). La longitud es de 11.0-14.0 mm. Las vesículas cerebrales crecen considerablemente, distinguiéndose el segmento del cuello, el cual comienza a enderezar la cabeza con respecto al tronco. Las prominencias auriculares son más evidentes, así como el codo y la muñeca en los miembros superiores. En la placa de la mano aparecen unas crestas o radiaciones longitudinales denominadas *rayos digitales* (esbozos de los futuros dedos).

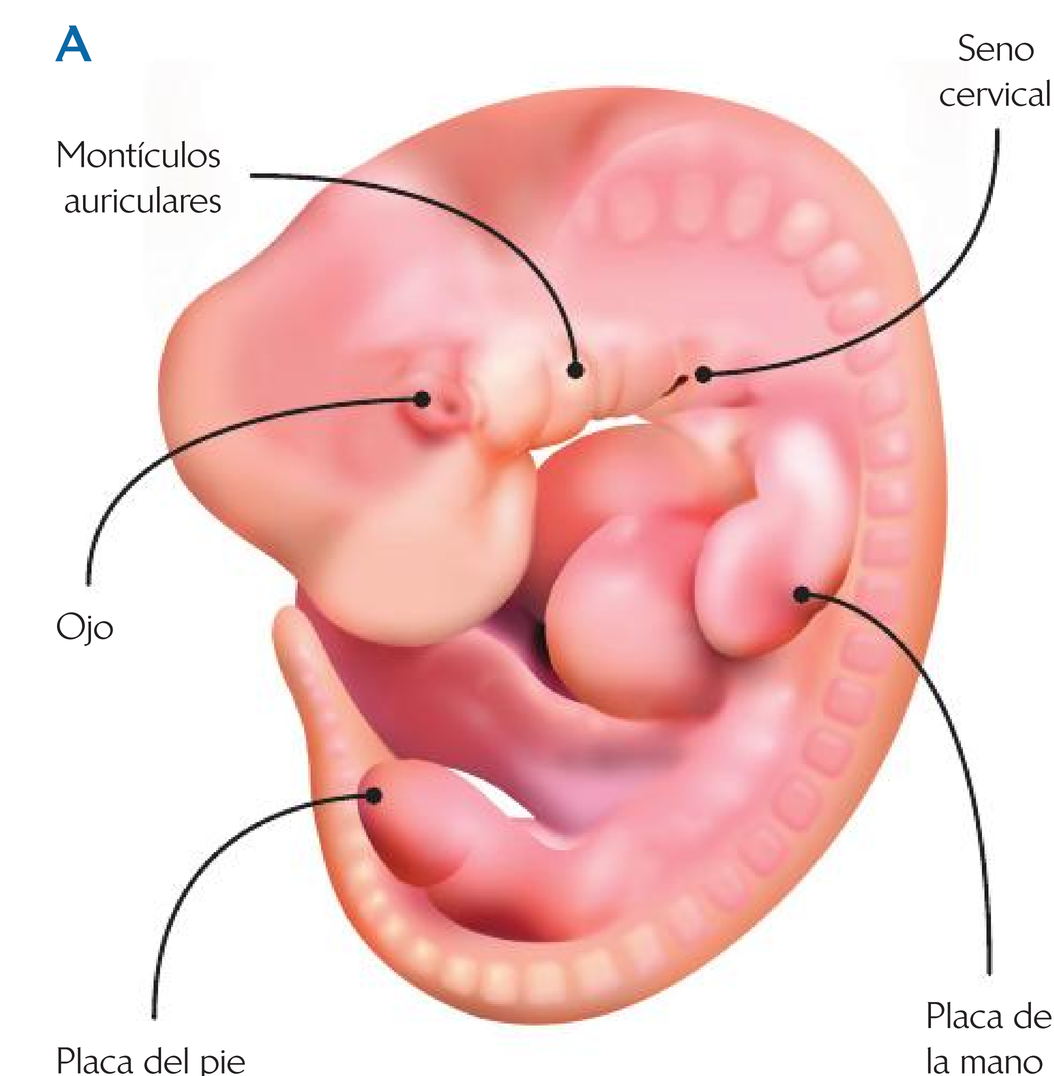


Figura 10-8. Embrión del estadio 14 de la quinta semana (31-32 días), vista izquierda

Semana 7

Comprende los estadios 18-20. Durante esta semana termina la morfogénesis primaria del corazón y el embrión aumenta considerablemente todas sus dimensiones.

Estadio 18 (días 44-46) (Figuras 10-11A y 10-12A). El embrión mide 13.0-17.0 mm de longitud C-R. Aparecen los esbozos de los párpados y las prominencias auriculares se fusionan entre sí para formar pabellones auriculares rudimentarios. El seno cervical se ha obliterado por la fusión del segundo arco faríngeo con la pared lateral del cuello. Los rayos digitales de la placa de la mano son muy evidentes y aparecen unas muescas en el borde libre. En la placa del pie emergen sus correspondientes radiaciones digitales. Se pueden ver los pezones en la pared ventral del tórax.



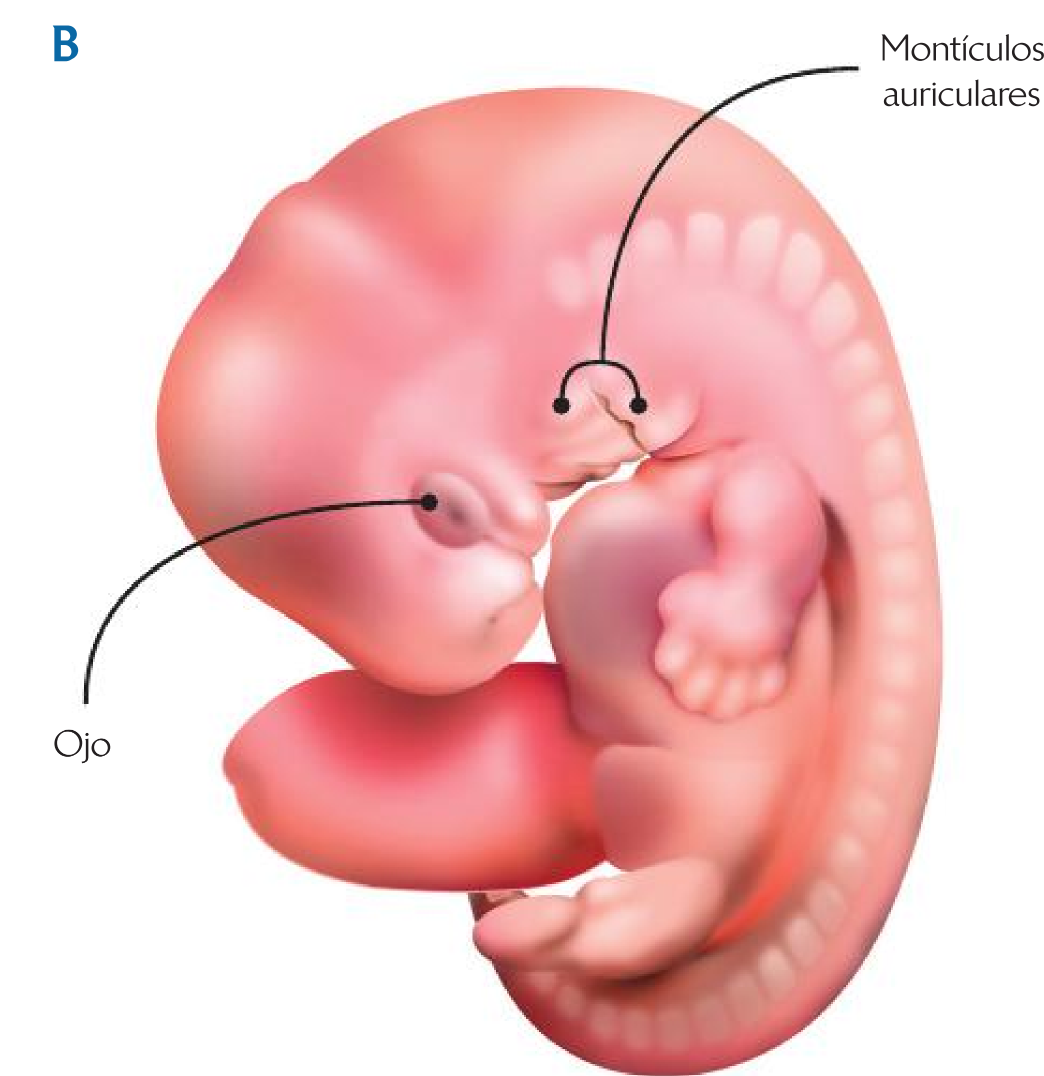


Figura 10-9. Esquemas de embriones de la sexta semana. A. Vista izquierda de embrión del estadio 16 (37-40 días). Comienza a aparecer pigmento en el ojo y se aprecian ya los montículos auriculares en los bordes del primer surco faríngeo. B. Vista izquierda de embrión del estadio 17 (41-43 días). En los miembros superiores ya se aprecian las radiaciones digitales y en el miembro inferior se distingue la placa del pie

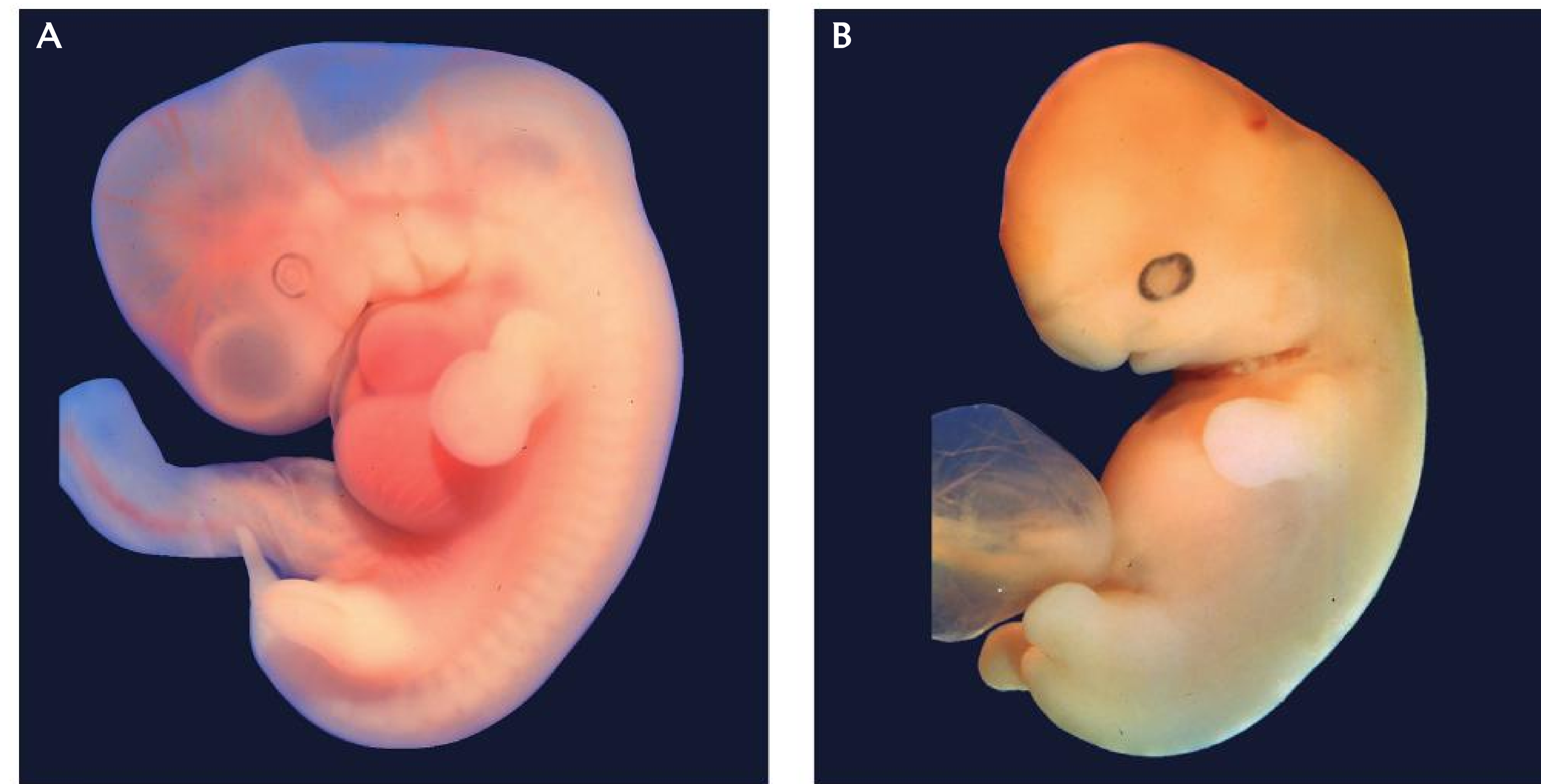


Figura 10-10. Embriones de la sexta semana. A. Vista izquierda de un embrión del estadio 16 (37-40 días). B. Vista izquierda de un embrión del estadio 17 (41-43 días)

Estadio 19 (días 47-48) (Figuras 10-11B y 10-12B). La longitud C-R es de 16.0-18.0 mm. La región del tronco se alarga y endereza. Los miembros superiores e inferiores aumentan notoriamente su longitud, aproximándose a la línea media. Las muescas del borde de la placa de la mano se hacen más grandes, comenzando a liberarse los dedos de la mano. En el interior de la base del cordón umbilical comienza a apreciarse el desarrollo de las asas intestinales.

Estadio 20 (días 49-51) (Figuras 10-11C y 10-12C). El embrión alcanza 18.0-22.0 mm de longitud C-R. En la cabeza se distingue el plexo vascular del cuero cabelludo. Los párpados y los pabellones auriculares son más notorios. En las manos, los dedos se han separado en gran medida, y en los miembros inferiores pueden distinguirse la rodilla y las muescas en el borde libre de la placa del pie. Las asas intestinales abultan considerablemente la base del cordón umbilical. La cola del embrión es muy corta, pero aún visible.

Semana 8

Comprende los estadios 21-23. Durante esta semana, el embrión concluye la etapa embrionaria, y la cara y todo el embrión en su conjunto van adoptando paulatinamente una apariencia fetal. Ya hay sensibilidad y reflejos en pies y manos, pudiendo realizar el embrión movimientos de flexión

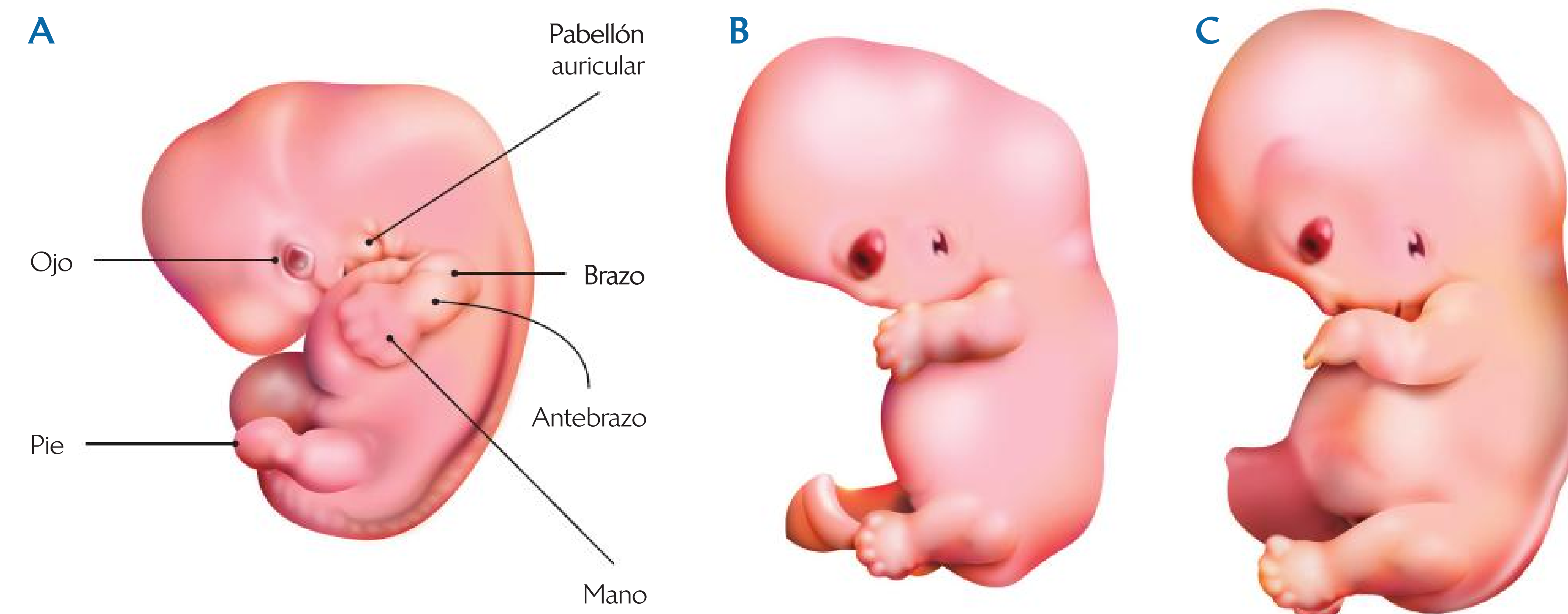


Figura 10-11. Esquemas de embriones de la séptima semana. A. Vista izquierda de embrión del estadio 18 (44-46 días). Se observa ya un pabellón auricular rudimentario y los tres segmentos del miembro superior; en el pie ya se aprecian las radiaciones digitales. B. Vista izquierda de embrión del estadio 19 (47-48 días). Comienzan a liberarse los dedos de las manos y aparecen muescas y radiaciones digitales en la placa del pie. C. Vista izquierda del embrión del estadio 20 (49-51 días). Los dedos de la mano se han separado más que en el estadio previo, y en el miembro inferior pueden distinguirse ya sus tres segmentos

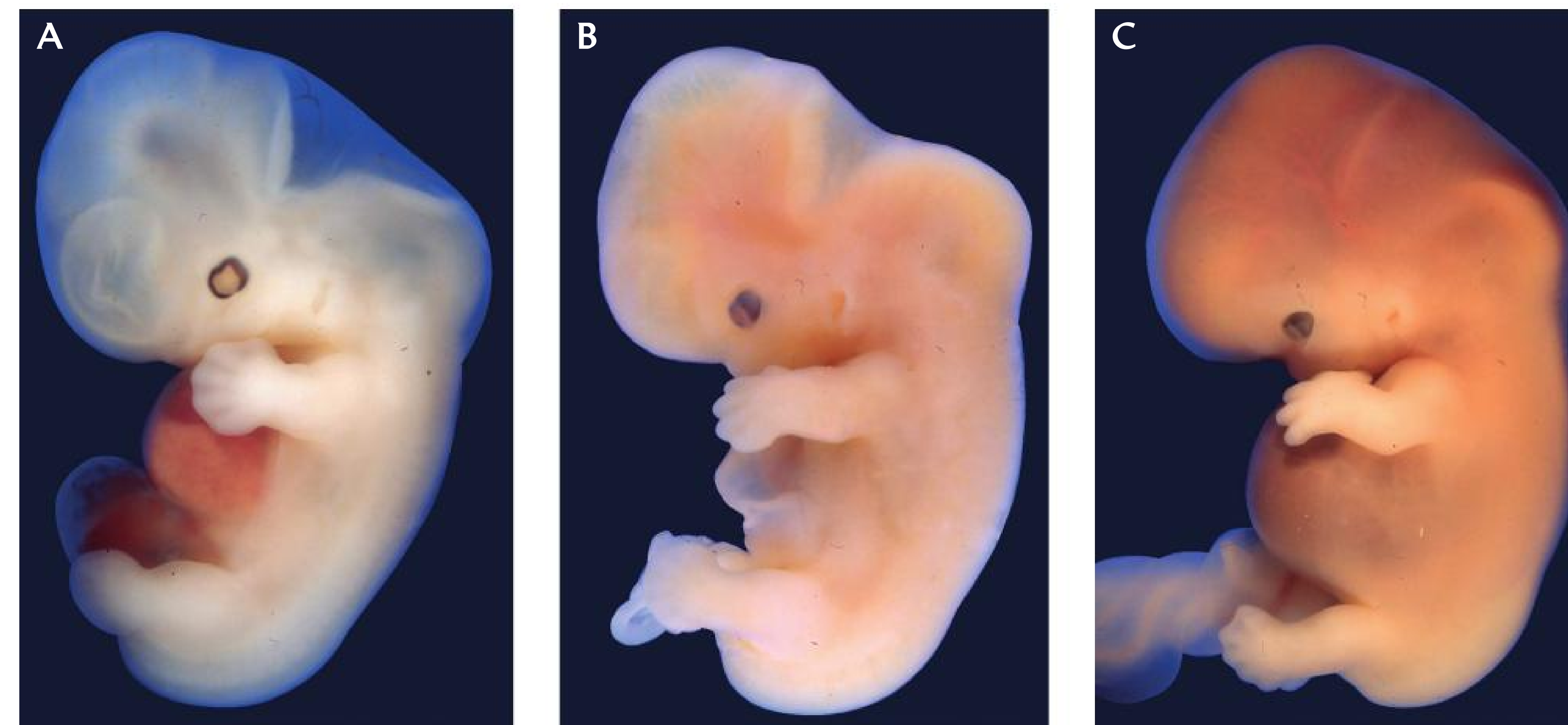


Figura 10-12. Embriones de la séptima semana. A. Vista izquierda de un embrión del estadio 18 (44-46 días). B. Vista izquierda de un embrión del estadio 19 (47-48 días). C. Vista izquierda de un embrión del estadio 20 (49-51 días); nótese en el interior de la base del cordón umbilical la presencia de asas intestinales

y estiramiento, aunque estos aún no pueden ser percibidos por la madre.

Estadio 21 (días 52-53) (Figuras 10-13A y 10-14A). El embrión alcanza 22.0-24.0 mm de longitud C-R. La cabeza comienza a redondearse y el cuello se alarga y endereza. Las manos y los pies se aproximan a su contralateral, pudiendo incluso llegar a tocarse. Los dedos de las manos se han separado totalmente, habiendo desaparecido la membrana interdigital. Los dedos de los pies ya son identificables, aunque en gran medida aún se encuentran unidos. Los intestinos son aún más visibles en el interior del cordón umbilical.

Estadio 22 (días 54-55) (Figuras 10-13B y 10-14B). La longitud C-R es de 23.0-28.0 mm. Se ha constituido con claridad la región del cuello. Los párpados están muy desarrollados y casi cubren los ojos. Los pabellones auriculares comienzan su ascenso desde la región del cuello. Los dedos de los pies se han liberado totalmente, desapareciendo la membrana interdigital que los unía. El talón ya es distinguible, lo que permite delimitar el pie y poderlo cuantificar, midiendo en este momento entre 4.0 y 4.9 mm de longitud.

Estadio 23 (día 56) (Figuras 10-13C y 10-14C). Es el último estadio y con él termina la etapa embrionaria y comienza la etapa fetal. La longitud C-R es de 27.0-31.0 mm. La cabeza se redondea y disminuye proporcionalmente su tamaño con respecto al cuerpo del embrión. Los párpados cubren totalmente los globos oculares y comienzan a fusionar el epitelio de sus bordes libres. Los pabellones auriculares han alcanzado su altura definitiva a nivel de los ojos. Se distingue bien la región

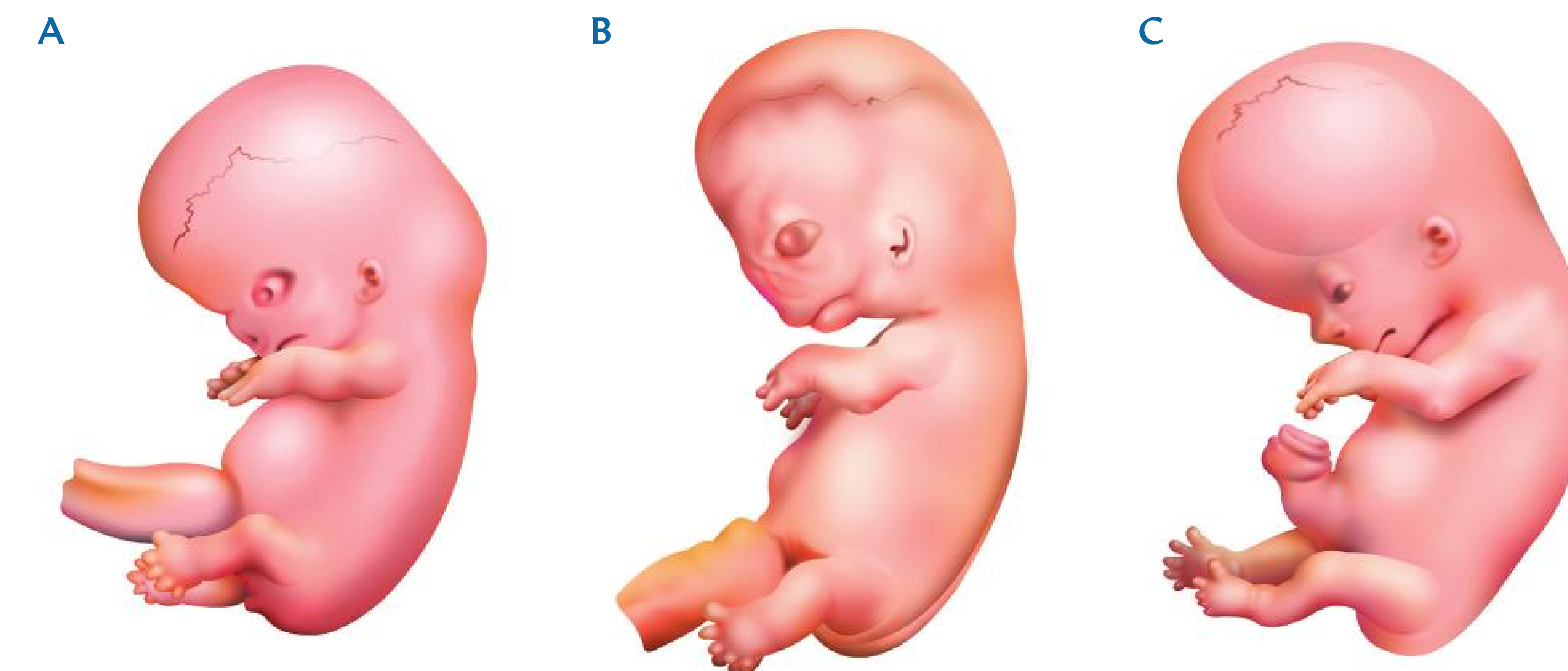


Figura 10-13. Esquemas de embriones de la octava semana. A. Vista izquierda de embrión del estadio 21 (52-53 días). Todos los segmentos corporales son ya identificables. B. Vista izquierda de embrión del estadio 22 (54-55 días). Los dedos del pie están prácticamente libres. C. Vista izquierda de embrión del estadio 23 (56 días). El pie ya está completamente formado y es posible tomar su medida de longitud

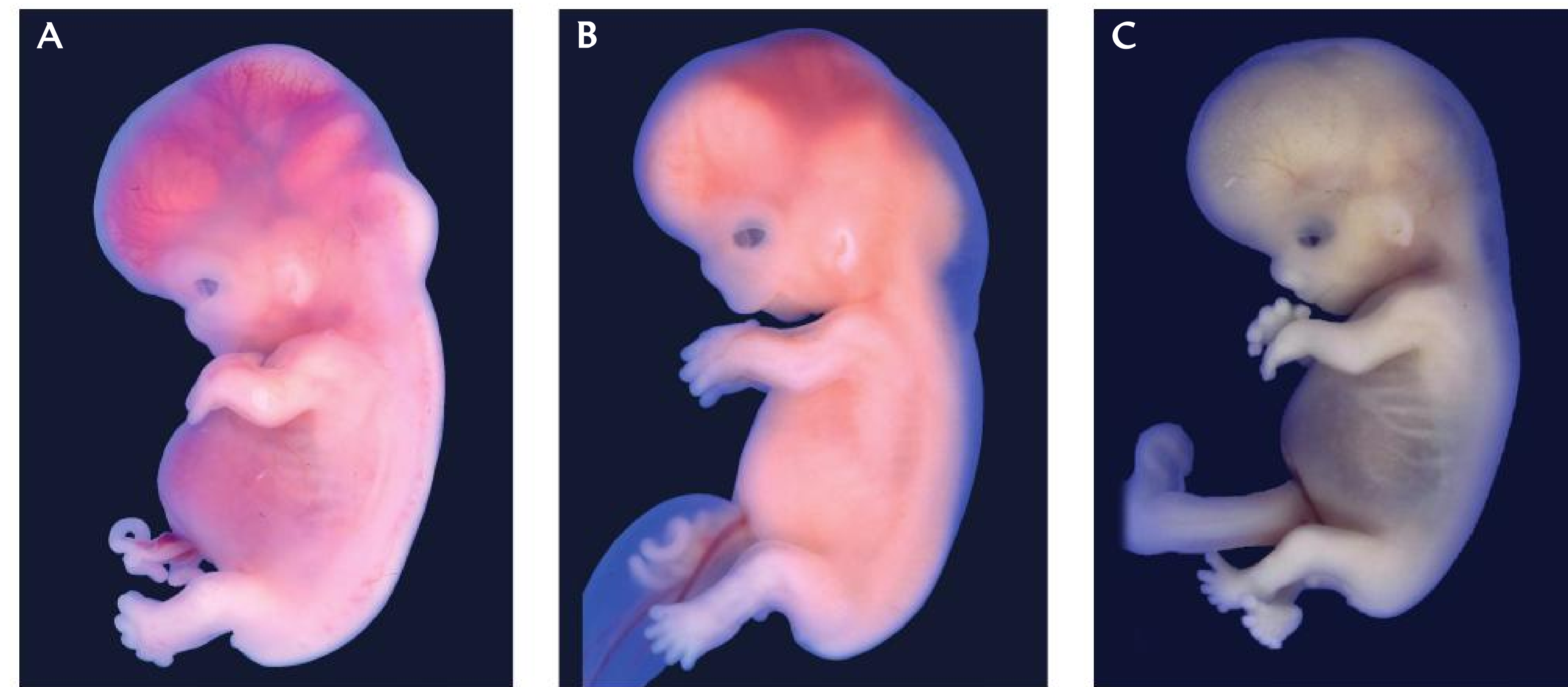


Figura 10-14. Embriones de la octava semana. A. Vista izquierda de un embrión del estadio 21 (52-53 días). B. Vista izquierda de un embrión del estadio 22 (54-55 días). C. Vista izquierda de un embrión del estadio 23 (56 días); nótese en el interior de la base del cordón umbilical la presencia de asas intestinales

del tobillo, quedando la pierna y el pie con un ángulo entre sí de alrededor de 90°. El pie mide entre 5.2 y 6.2 mm de longitud. La cola del embrión ha desaparecido, aunque en algunos embriones aún puede apreciarse un vestigio de ella. Los genitales externos muestran ya algunas pequeñas diferencias en los embriones masculinos y femeninos, pero estas son tan sutiles que hacen muy difícil asegurar el sexo del embrión en este momento.

ESTIMACIÓN DE LA EDAD MORFOLÓGICA DEL EMBRIÓN

Para determinar la edad morfológica real de un embrión es necesario considerar las características cualitativas y cuantitativas, tomando como referencia los horizontes o estadios del desarrollo y utilizando los aparatos e infraestructura adecuados para el caso (embrión vivo o abortado).

El problema para determinar la edad morfológica real de un embrión es diferente si se trata de un embrión que aún está dentro del útero materno o de un embrión que ha sido abortado.

En el primer caso, la estimación debe hacerse utilizando estudios de imagenología, como la ecografía, que nos permite visualizar en tiempo real al embrión y sus anexos en una pantalla fluorescente; mediante el ultrasonido se pueden ver algunas de las características cualitativas del embrión, con la limitante del bajo poder de resolución de las imágenes que aún en la actualidad tienen los aparatos de ecografía para ver estructuras tan pequeñas como son las que tiene un embrión en sus primeras etapas. Lo que sí permiten estos estudios es tomar con bastante precisión diferentes medidas en el embrión, tales como la longitud mayor, la longitud C-R (coronilla-rabadilla) y algunos diámetros y perímetros embrionarios, cuyos valores son procesados mediante el software del mismo aparato y ofrecen una estimación bastante exacta de la edad del embrión en ese momento (Figura 10-15).

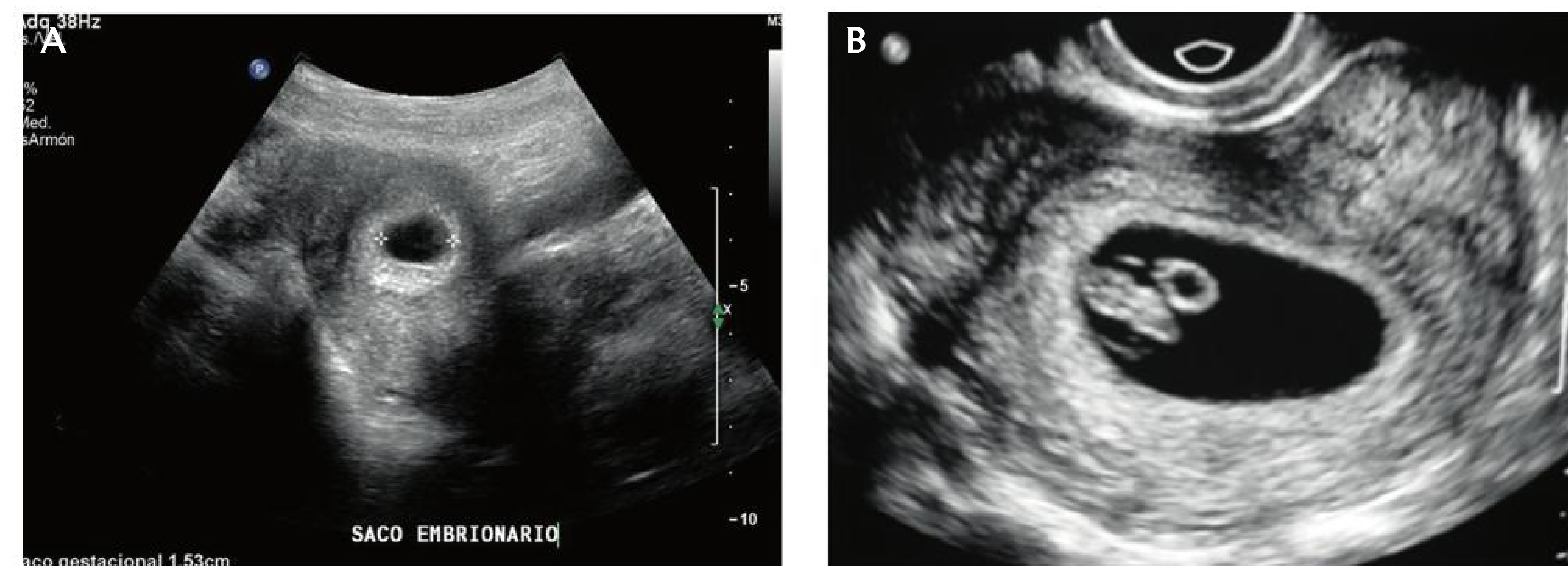


Figura 10-15. Imágenes de ecografía prenatal en etapa embrionaria. A. Saco gestacional de 1.53 cm de longitud mayor (alrededor de 4 semanas). B. Saco gestacional con un embrión en su interior de 6.8 mm de longitud C-R (aproximadamente estadio 14) (imágenes cortesía de la Dra. Sandra Jordán Herrera)

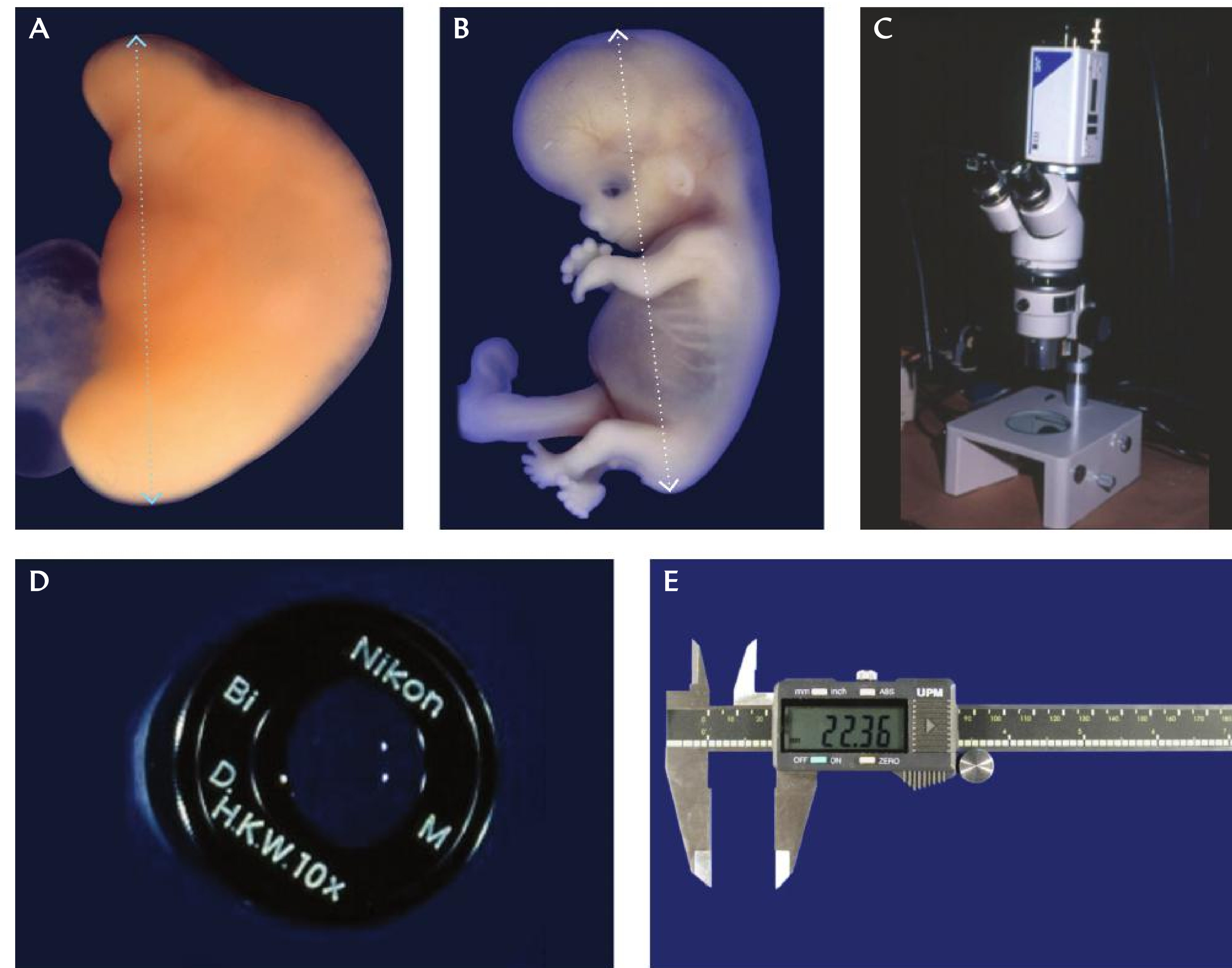


Figura 10-16. Métodos de medición de los embriones fuera del útero materno. A. Embrión del estadio 11 (cuarta semana). B. Embrión del estadio 23 (octava semana). C, D. Microscopio estereoscópico y ocular micrométrico que se utiliza para la medición de los embriones más pequeños o segmentos de los embriones más grandes. E. Calibrador digital para la toma de la mayoría de las medidas en embriones y fetos

En el caso de un embrión obtenido de un aborto espontáneo, el problema para determinar la edad del embrión es más sencillo, ya que podemos estudiarlo utilizando una lupa e inclusive un microscopio estereoscópico (Figura 10-16C), con el que se pueden ver con gran detalle sus características cualitativas externas y determinar, con precisión milimétrica en cualquier embrión de la etapa somítica, su longitud mayor o su longitud C-R (Figura 10-16A,B), y en los embriones más grandes otros valores tales como el peso corporal, los diámetros cefálicos (occipitofrontal y biparietal), los perímetros cefálico, torácico y abdominal, y la longitud del pie, entre otros muchos. Para la toma de estas mediciones se pueden utilizar instrumentos de gran precisión, tales como calibradores digitales, microscopio estereoscópico con oculares micrométricos (Figura 10-16C-E) e incluso programas de cómputo. Estos datos cualitativos y cuantitativos deben compararse con los que aparecen en las tablas de referencia de los estadios del desarrollo embrionario, y de esta manera determinar la edad que tenía el concepto al momento de su muerte (Cuadro 10-1) con la precisión de más o menos un día.

RESUMEN

- Entre la tercera y la octava semana después de la fertilización comienza el desarrollo de todos los segmentos y órganos del cuerpo, algunos de los cuales concluyen su morfogénesis durante esta misma etapa, mientras que otros lo harán hasta la etapa fetal e incluso algunos hasta después del nacimiento.
- Entre el final de la tercera semana y el transcurso de la cuarta, el disco embrionario se pliega por sus extremos cefálico y caudal y por sus bordes laterales, llevando a la formación del embrión tubular, forma que mantendrá durante toda su vida; como una de las consecuencias de este plegamiento, parte del saco vitelino queda atrapado en medio del embrión para formar el intestino primitivo embrionario.
- Cuando se inicia el plegamiento del embrión (final de la tercera semana), se forma la placa neural y la herradura cardiogénica que marcan el inicio del desarrollo del sistema nervioso central y del corazón, respectivamente.
- Las características morfológicas principales del embrión durante estas semanas pueden consultarse en el **Cuadro 10-1**.

AUTOEVALUACIÓN

Visita el sitio web complementario para resolver las siguientes preguntas:

( ) **1.** De las siguientes estructuras, ¿cuál se expresa morfológicamente en una etapa más temprana?
a. Placoda ótica
b. Pabellón auricular
c. Esbozo de miembro superior
d. Esbozo de miembro inferior

( ) **2.** Es un criterio para determinar la edad del concepto durante la etapa embrionaria:
a. Longitud del pie
b. Número de somitas
c. Presencia de la copa óptica
d. Frecuencia cardíaca

( ) **3.** El período embrionario se caracteriza por:
a. Durar desde la semana 8 hasta la 20
b. Baja susceptibilidad a los teratógenos
c. La organogénesis de las estructuras básicas corporales
d. El crecimiento y maduración de órganos y tejidos

( ) **4.** Son criterios para valorar la edad de un embrión, EXCEPTO:
a. Longitud C-R
b. Número de somitas
c. Diámetro biparietal
d. Morfología de los miembros

( ) **5.** Las primeras somitas aparecen en la:
a. Segunda semana
b. Tercera semana
c. Cuarta semana
d. Quinta semana

( ) **6.** Si una mujer embarazada está tomando medicamentos, el mayor riesgo teratogénico sería en la semana:
a. 1
b. 6
c. 10
d. 20

( ) **7.** El desarrollo de los párpados ocurre en la:
a. Cuarta semana
b. Sexta semana
c. Séptima semana
d. Octava semana

( ) **8.** Es un período de alta susceptibilidad a los agentes teratogénicos, pudiendo ocurrir la muerte del producto:
a. Fertilización
b. Etapa embrionaria presomítica
c. Etapa embrionaria somítica
d. Etapa fetal

( ) **9.** Se le considera la etapa de la organogénesis:
a. Etapa embrionaria presomítica
b. Etapa embrionaria somítica
c. Etapa fetal temprana
d. Etapa fetal tardía

( ) **10.** El plegamiento o tubulación del embrión se debe a:
a. El crecimiento de la cola del embrión
b. La aparición del estomodeo
c. El desarrollo de los pliegues cefálico, caudal y laterales del embrión
d. Solo el desarrollo de los pliegues laterales del embrión

 VISITA EL SITIO WEB Y ENCONTRARÁS:

- Figuras
- Embriofetoteca
- Enlaces de interés
- Lecturas recomendadas

CAPÍTULO 11

DESARROLLO FETAL: DE LA NOVENA SEMANA AL NACIMIENTO

Manuel Arteaga Martínez
Isabel García Peláez

OBJETIVOS

- Identificar los cambios morfológicos que ocurren durante la etapa fetal, así como las características cuantitativas y cualitativas del feto de la novena a la trigésimo octava semana del desarrollo.
- Conocer los pasos a seguir para calcular la fecha probable del nacimiento de un bebé.
- Familiarizarse con los elementos necesarios para realizar la determinación de la edad morfológica real en un feto obtenido de aborto espontáneo o nacimiento prematuro.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo fetal comprende de la novena semana de gestación al momento del nacimiento, y al producto de la concepción durante esta etapa se le designa comúnmente como *feto*. Desde el principio del período fetal ya es posible distinguir todos los órganos del cuerpo y algunos de ellos ya están incluso funcionando; durante este largo período concluyen su morfogénesis aquellos órganos que aún no la habían hecho en la etapa embrionaria (como el paladar, la piel, etc.) y otros alcanzan la madurez morfológica y funcional suficiente para enfrentarse a la vida posnatal (corazón, pulmón, encéfalo), aunque algunos de ellos no llegarán a su madurez total sino hasta después del nacimiento (sistema nervioso, pulmón, corazón, entre otros). Durante estas casi 30 semanas que dura la etapa fetal, los cambios morfológicos que ocurren en el feto son más sutiles de lo que pasaba en el embrión y, por lo tanto, la morfología fetal no cambia tan drásticamente de una semana a otra, aunque sí hay cambios importantes en las dimensiones, volumen y peso del feto en algunos períodos, muy llamativos sobre todo al final de la gestación (**Figura 11-1**). Por ello, en la etapa fetal no es necesaria la división en estadios y horizontes como en la etapa embrionaria, y comúnmente la edad fetal se describe solo en semanas de gestación, aunque hay que tener en mente que esta se puede expresar en relación con la fecha del último período menstrual o la fecha probable de fertilización (*véase* **Edad gestacional** en el **Capítulo 7**). De igual manera, desde el principio de la etapa fetal ya es posible distinguir todos los segmentos corporales, aunque las proporciones entre ellos no son aún las que se observan en la vida posnatal. Por ejemplo, en la semana 9 la cabeza fetal corresponde aproximadamente al 50% de la longitud total del feto y los miembros superiores e inferiores son proporcionalmente más cortos al tamaño del tronco, situación que irá cambiando paulatinamente, y para el final de la etapa fetal la cabeza corresponderá solo al 25% de la longitud fetal y los miembros serán proporcionalmente más largos con respecto al tronco.

En esta etapa, el feto aún es susceptible a los agentes teratogénicos, aunque las alteraciones que estos pueden llegarle a producir en la mayoría de los casos suelen ser menores, funcionales o de retraso en su crecimiento y maduración. No obstante, el feto aún es muy lábil a ser afectado por el matroambiente (entorno materno), fundamentalmente por las alteraciones anatómicas del aparato reproductor materno (del útero o del cuello uterino), que pueden desencadenar una pérdida del embarazo (**Pérdida tardía del embarazo** y **Fisiopatología del aborto espontáneo**).

En este capítulo se describirán brevemente los cambios morfológicos y funcionales que tiene el feto y que sirven como base para determinar la edad fetal, los cuales serán tratados más en extenso en los capítulos correspondientes a lo largo de este libro. El **Cuadro 11-1** muestra las características somatométricas fetales principales que deben ser consideradas para determinar la edad morfológica en los fetos obtenidos de abortos (semanas 9 a 20).

! PÉRDIDA TARDÍA DEL EMBARAZO

Se considera como ***pérdida tardía del embarazo*** a la interrupción de la gestación cuando el feto tiene ya 10 semanas o más de edad morfológica. Si la interrupción del embarazo ocurre entre las semanas 10 y 20, se le considera un ***aborto tardío***, y si ocurre de la semana 21 en adelante, con peso fetal mayor de 500 g, se le considera ***nacimiento prematuro***. El límite entre estas dos situaciones lo marca el hecho de que, cuando el feto alcanza las 20 semanas y su peso corporal es de aproximadamente 500 g, ya tiene oportunidad de sobrevivir fuera del claustro materno debido a que sus órganos, fundamentalmente los pulmones y el sistema nervioso, tienen ya la mínima madurez morfológica y funcional para hacer frente a la vida posnatal. Lo anterior, claro está, solo puede lograrse con un tratamiento médico riguroso y en condiciones hospitalarias adecuadas, y la mortalidad neonatal es mayor a menor edad gestacional al momento del nacimiento. En México, este límite también tiene una connotación legal, ya que si se trata de un aborto, el documento que se expide para el destino final del feto (inhumación o cremación) es una carta de muerte fetal, y si se trata de un nacimiento prematuro y muerte del neonato ya se extiende un acta de defunción; esto también determina un manejo diferente en las estadísticas de mortalidad de la población.

! FISIOPATOLOGÍA DEL ABORTO ESPONTÁNEO

En el aborto espontáneo, el embrión/feto y sus anexos son separados gradualmente del útero materno. Los vasos sanguíneos de la decidua se rompen y se interrumpe el aporte sanguíneo al concepto. El útero comienza a contraerse, el orificio cervical se abre y el embrión/feto es expulsado del claustro materno en unas cuantas contracciones. La madre sufre dolores abdominales de grado variable y que van aumentando de intensidad. Por lo general, el dolor va acompañado de sangrado abundante, aunque esto depende del período de la gestación y de la etapa en la que se encuentre el aborto. En un aborto espontáneo se consideran las siguientes etapas, las cuales pueden ser consecutivas o no.

- **Amenaza de aborto.** Se caracteriza por la presencia de sangrado por vía vaginal en cantidad variable, o una franca hemorragia vaginal durante la primera mitad del embarazo, pero sin que exista salida de tejido ni de líquido amniótico. Puede ir acompañado de dolores espasmódicos en el hipogastrio, semejantes a los que aparecen durante la menstruación, o de dolor en la región lumbosacra. La amenaza de aborto es muy frecuente, ya que una de cada cinco mujeres embarazadas sangra un poco o tiene hemorragias importantes durante los primeros meses de la gestación. Entre las mujeres que sangran al principio del embarazo, abortan realmente la mitad o menos. La hemorragia de la amenaza de aborto a menudo es ligera, aunque puede persistir durante varios días e incluso semanas. A las mujeres que cursan por esta etapa de aborto espontáneo se les trata con reposo absoluto durante varios días y cuidados médicos generales.
- **Aborto inminente.** Se caracteriza por contracciones uterinas dolorosas y progresivas, con sangrado de moderado a grave, y el cuello uterino está dilatado y presenta borramiento. La placenta está siendo separada del endometrio, pero permanece parcialmente adherida y el embrión/feto, vivo o muerto, permanece aún dentro del útero. El tratamiento debe ser hospitalario.
- **Aborto inevitable.** En esta etapa hay rotura de las membranas corioamnióticas, con el cuello uterino dilatado, o bien, la paciente expulsa algún tipo de tejido con una dilatación cervical de 1.5 cm o más; en estas condiciones es seguro



Figura 11-1. Representación esquemática del tamaño proporcional de fetos de entre 9 y 38 semanas. Vista lateral izquierda

que va a producirse el aborto. El registro de concentraciones bajas de gonadotropina coriónica humana en suero materno suele ser señal de aborto inevitable. En algunos casos pueden existir hemorragias y calambres, terminando con la expulsión del embrión/feto. A la mujer se le mantienen los mismos cuidados que en el aborto inminente.

- **Aborto diferido.** Como tal, se considera a la retención prolongada de un embrión/feto que murió durante la primera mitad de la gestación, con una retención de varias semanas; no existe sangrado ni dolor y el cuello uterino no presenta modificaciones. Termina con la expulsión del producto de forma espontánea. En este caso, el embrión/feto muestra signos de maceración o momificación, evidencia de haber fallecido varias semanas antes de su expulsión, y cuyas características morfológicas no se corresponden en absoluto con la edad menstrual que supuestamente debería tener. Si se confirma el diagnóstico de aborto diferido, es conveniente hacer la inducción del aborto para acortar el período de retención del concepto e impedir otras complicaciones como las infecciones.
- **Aborto incompleto.** Se presenta cuando solo una parte del embrión/feto o sus anexos son expulsados del útero, mientras que el resto permanece dentro; puede haber remanentes de amnios, corion, decidua, placenta o parte de cualquiera de ellos. Se caracteriza por una hemorragia prolongada, de moderada a profusa, con coágulos y a veces restos de membranas. El orificio cervical abierto permite la introducción de por lo menos un dedo a través de él. En estas condiciones está indicado completar el proceso del aborto hasta que se hayan expulsado el producto y todos sus anexos, y realizar una aspiración o un legrado instrumental para garantizar que no hayan quedado restos del concepto dentro del útero y evitar complicaciones mayores que puedan terminar en una septicemia e incluso la muerte de la mujer.
- **Aborto completo.** Ocurre cuando han sido expulsados del útero la totalidad del embrión/feto y sus anexos. Generalmente va acompañado de cólicos, hemorragia o coágulos. Se requiere solo cuidado médico de la mujer, pero ante la menor sospecha de que haya podido quedar algún resto del concepto dentro del útero, debe procederse como en el apartado anterior.
- **Aborto séptico.** Se considera como tal cuando el embrión/feto y sus anexos están infectados. Se ha asociado, aunque no siempre ocurre así, con el aborto criminal. Puede terminar en sepsis, que en la mayoría de los casos es causada por microorganismos procedentes de la flora intestinal o vaginal; generalmente la infección queda confinada en el útero. Requiere de tratamiento con antibióticos específicos y cuidados generales de la paciente.

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS FETALES

Durante la etapa fetal, las características morfológicas cuantitativas son más importantes que las cualitativas para determinar la edad fetal, tanto *in utero* como en los abortos espontáneos y en los nacimientos prematuros (con feto vivo o muerto).

Con el feto *in utero* y aún vivo, para determinar la edad fetal y, por lo tanto, correlacionarlo con la edad menstrual y la fecha probable de parto, es necesario realizar su análisis mediante estudios de ecografía para cuantificar su somatometría y algunas características cualitativas que esta técnica permite conocer. Mediante este mismo estudio también se valora el bienestar fetal, la morfología normal o anómala del feto y las características



20 semanas



26 semanas



32 semanas



38 semanas

Cuadro 11-1. Somatometría externa fetal de la semana 9 a la 20 de gestación

Semana	Peso (gramos)	Longitud C-R (mm)	Diám. cefálico A-P (mm)	Diám. cefálico lateral (mm)	Perím. cefálico (mm)	Perím. torácico (mm)	Perím. abdom. (mm)	Longitud brazo (mm)	Longitud antebrazo (mm)	Longitud mano (mm)	Longitud muslo (mm)	Longitud pierna (mm)	Longitud pie (mm)
9	8.491	47.8	19.9	14.6	59.8	48.2	44.3	13.2	5.8	6.1	12.3	9.3	7.3
10	14.184	55.0	22.2	17.8	68.9	56.5	51.2	14.4	6.3	7.5	14.5	11.6	8.5
11	25.618	67.9	27.1	21.3	82.9	67.0	63.0	18.9	9.8	9.9	18.4	16.1	11.0
12	47.899	84.6	33.1	27.4	101.3	84.7	76.9	25.0	12.9	12.8	24.9	21.1	14.1
13	80.641	99.0	38.6	32.6	120.3	101.7	94.0	30.4	15.7	14.6	29.7	26.2	16.9
14	119.105	109.2	43.8	36.9	134.3	112.8	104.7	33.8	18.3	16.9	33.5	30.1	20.1
15	164.094	122.5	48.3	41.0	149.7	126.5	113.0	38.8	19.7	19.9	38.1	34.3	23.2
16	212.657	134.5	52.7	44.8	161.3	137.7	124.3	42.6	22.2	21.8	42.5	39.3	26.0
17	266.723	143.2	56.9	47.1	170.0	146.5	137.5	44.8	23.6	23.8	45.7	42.8	28.8
18	331.248	151.8	60.5	49.8	182.2	158.8	143.6	50.0	26.9	25.9	49.4	47.4	32.1
19	411.626	164.5	65.6	53.8	197.7	170.2	157.7	52.2	28.6	28.8	53.9	51.5	35.5
20	495.478	174.2	70.3	56.7	208.4	179.1	164.1	56.1	30.5	31.8	58.4	56.3	39.3

Estos valores fueron obtenidos de la medición de 170 fetos fenotípicamente normales y en buen estado de conservación pertenecientes a la Embriofetoteca del Departamento de Anatomía de la Facultad de Medicina de la UNAM, Ciudad de México

placentarias y de algunos de los anexos embrionarios, tales como maduración placentaria, implantaciones anormales de la placenta, morfología y flujo sanguíneo a través del cordón umbilical, presencia de bridas amnióticas, etcétera.

Con el feto *in utero* pero muerto y con el feto en la mano en los casos de aborto, determinar su edad morfológica al momento de la muerte o su expulsión del útero resulta también de gran trascendencia, ya que ayuda a identificar la causa de la muerte fetal o del aborto, y permite detectar errores de la morfogénesis que permitan proporcionar un asesoramiento genético adecuado a la pareja. El hecho de que ya no se pueda hacer nada por ese feto no quiere decir que no se pueda ayudar a esa madre en futuros embarazos.

Por lo anterior, es muy importante conocer las características morfológicas que distinguen a cada una de las semanas de la etapa fetal y poder realizar con precisión la determinación de la edad fetal en ese momento. Dichas características se muestran en el **Cuadro 11-1** y serán comentadas de forma breve en este capítulo y más en extenso en los capítulos de la segunda parte de este libro. Con el objeto de hacer la lectura más amena y evitar en lo posible las repeticiones, se agruparán las semanas del desarrollo fetal según resulte conveniente.

Semana 9

Da inicio a la etapa fetal y corresponde al final del segundo mes del desarrollo prenatal (**Figura 11-2**). En esta semana, la longitud coronilla-rabadilla (C-R) oscila entre 45 y 52 mm, el pie alcanza entre 7.0 y 8.1 mm de longitud y el peso entre 7.2 y 9.0 g; la cabeza del feto constituye casi la mitad de su longitud C-R. La cara es ancha, los ojos se aprecian moderadamente separados entre sí debido a que aún no han alcanzado su ubicación definitiva, y los párpados están fusionados entre sí cubriendo en su totalidad los globos oculares. La nariz se aprecia ya con claridad, pero aún es muy evidente en la mayoría de los fetos un surco nasal medio longitudinal, vestigio de la fusión de las prominencias nasales mediales. Los pabellones auriculares ya están bien conformados, despegados de la superficie de la cabeza y a la altura de las aberturas palpebrales. Los miembros inferiores son más cortos que los superiores, debido a que los muslos y las piernas son aún relativamente pequeños. Los genitales externos están un poco más diferenciados que en la octava semana, pero en la mayoría de los embriones aún no es factible determinar si corresponden a un sexo o al otro. Las asas intestinales que se alojaban en el cordón umbilical son ya escasas e inclusive en algunos embriones se han alojado ya en la cavidad abdominal. El hígado es el principal órgano hematopoyético en este momento. En la mitad de los fetos de esta edad pueden apreciarse aún vestigios de la cola del embrión, así como el orificio anal ya perforado. En esta semana está concluyendo la morfogénesis del riñón definitivo y el metanefros comienza a producir orina; se forman las cuerdas vocales, se inicia el proceso de mielinización y el feto puede presentar hipo y movimiento aislado de las extremidades, aún imperceptibles para la madre.



Figura 11-2. Feto humano de 9 semanas de gestación. Vista lateral izquierda. Nótense sus características externas y la proporción entre sus segmentos corporales

Semanas 10 a 13

Corresponde al tercer mes de desarrollo intrauterino y al final del primer trimestre del embarazo (**Figura 11-3**). En este lapso, la longitud C-R oscila entre 49 y 112 mm, el pie alcanza entre 7.8 y 18.0 mm de longitud y el peso entre 10.5 y 97.5 g. La proporción cabeza-cuerpo fetal disminuye paulatinamente, siendo alrededor de 1:2, es decir, la cabeza corresponde a aproximadamente un tercio de la longitud C-R. Los ojos alcanzan su posición definitiva y las características faciales son menos burdas que en las semanas anteriores (**Figura 11-4**). El surco nasal medio longitudinal, que se veía en las semanas previas, es cada vez menos evidente y prácticamente no se aprecia en la mayoría de los fetos de la semana 13. Los miembros superiores alcanzan su proporción casi definitiva y aparecen los esbozos de las uñas en los dedos en este período. Los miembros inferiores aún se aprecian proporcionalmente cortos y aparecen también los esbozos de las uñas. Los genitales externos son claramente identificables, pudiéndose determinar con facilidad el sexo fetal en base a sus características. Entre las semanas 10 y 11 termina, en todos los fetos, la migración fisiológica de las asas intestinales hacia la cavidad abdominal. En algunos fetos de la semana 13 se observa ya el orificio anal perforado. También en la décimo tercera semana ya es posible distinguir con claridad los genitales externos mediante el ultrasonido, lo que permite de aquí en adelante la asignación confiable del sexo mediante esta técnica de imagen. La hematopoyesis, que hasta antes de esta edad era llevada a cabo por el hígado, comienza a ser realizada por el bazo. El feto es capaz de efectuar movimientos faciales y de rotación y retroflexión de la cabeza, deglutir el líquido amniótico, realizar movimientos respiratorios y se comienza a excretar orina en la cavidad amniótica. Hacia la semana 12 concluye la morfogénesis gruesa del sistema nervioso central y hay evidencias de que el sentido del gusto está ya presente.

Semanas 14 a 16

Este lapso ocupa gran parte del cuarto mes del desarrollo intrauterino y durante él hay un crecimiento corporal muy rápido (**Figuras 11-5 y 11-6**). La longitud C-R oscila entre 99 y

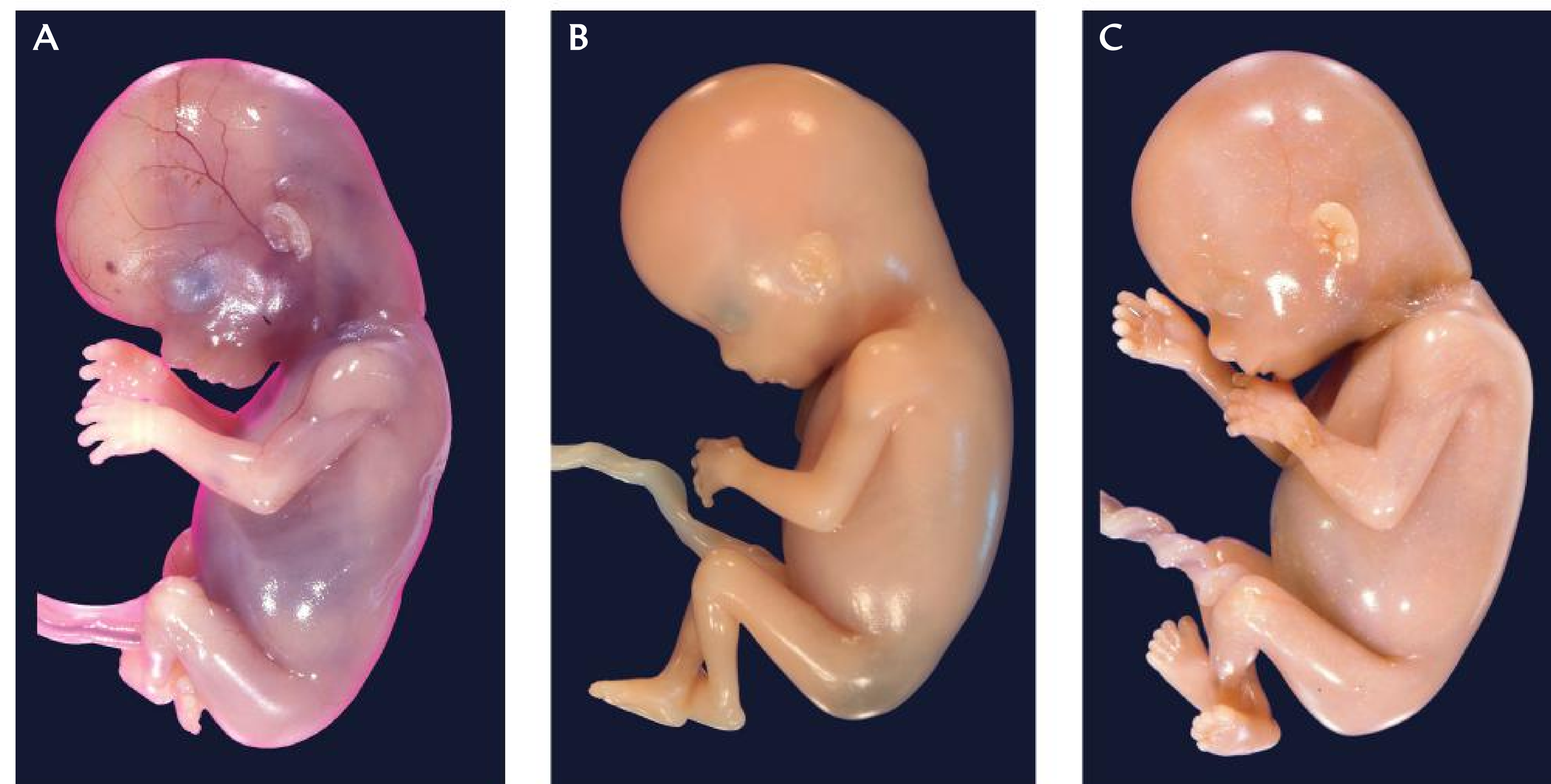


Figura 11-3. Fetos humanos del final del primer trimestre de la gestación. Vista lateral izquierda. A. Feto de 10 semanas. B. Feto de 12 semanas. C. Feto de 13 semanas. Nótese la disminución gradual de la proporción entre la cabeza y el cuerpo

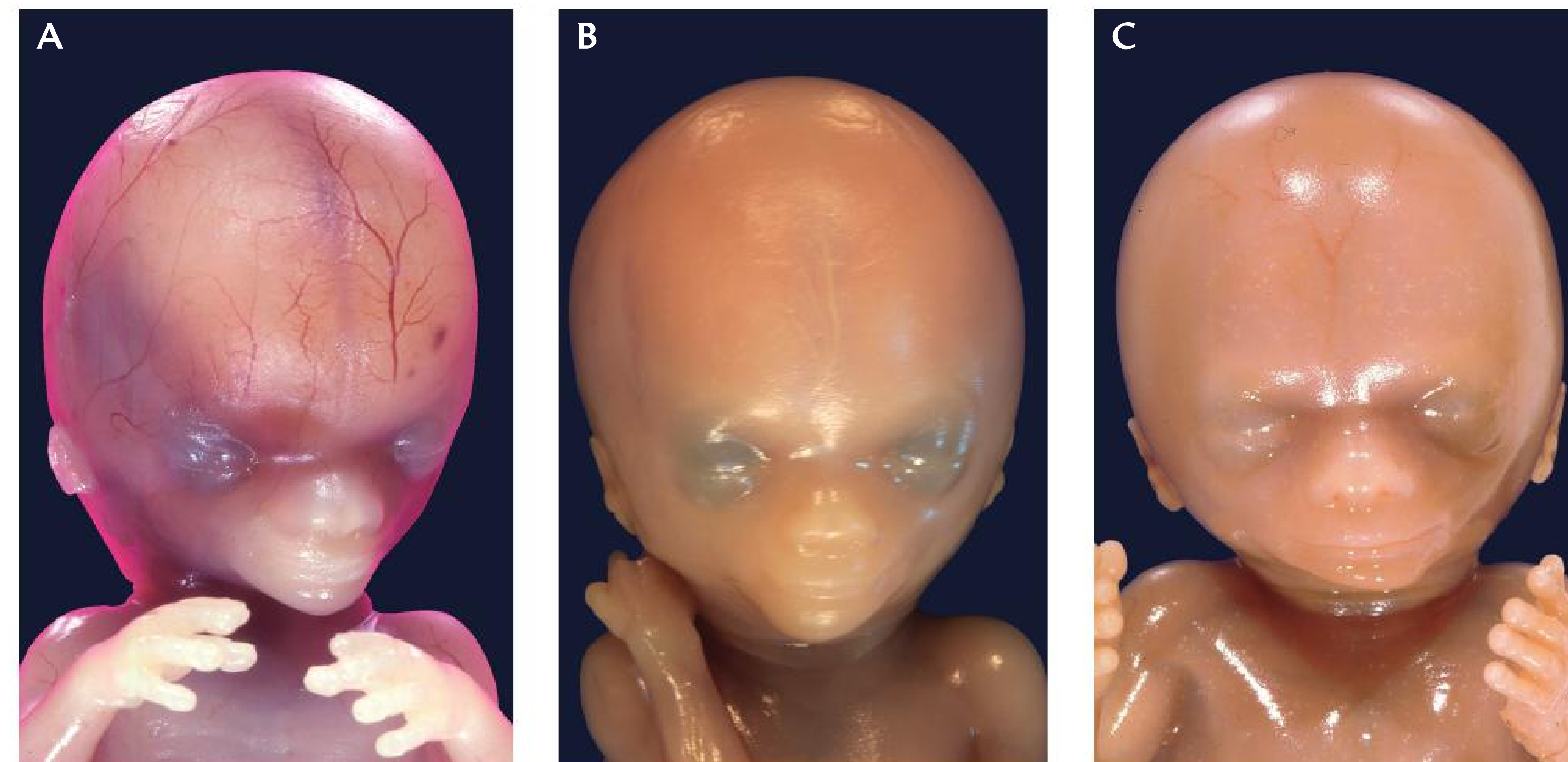


Figura 11-4. Caras de fetos humanos del final del primer trimestre de la gestación. Vista frontal. **A.** Feto de 10 semanas. **B.** Feto de 12 semanas. **C.** Feto de 13 semanas. Obsérvense las características faciales y cómo va cambiando la proporción del cráneo con la cara conforme el feto es mayor

150 mm, el pie alcanza entre 17.5 y 28.8 mm de longitud y el peso entre 102.5 y 259 g; la proporción cabeza-cuerpo disminuye considerablemente. Es excepcional identificar aún el surco medio nasal longitudinal en algún feto. En la tercera parte de los fetos de las semanas 15 y 16 es posible ya identificar un vello muy fino o *lanugo* **a nivel de la cabeza. En los miembros superiores las uñas ocupan la mitad del lecho ungueal en la mayoría de los fetos (Figura 11-7). Los miembros inferiores alcanzan casi su proporción relativa final y las uñas son un poco más largas que en las semanas anteriores (Figura 11-8). El orificio anal aún no es permeable en el 25% de los fetos de la semana 14, pero ya está perforado en todos aquellos de la semana 15 en**

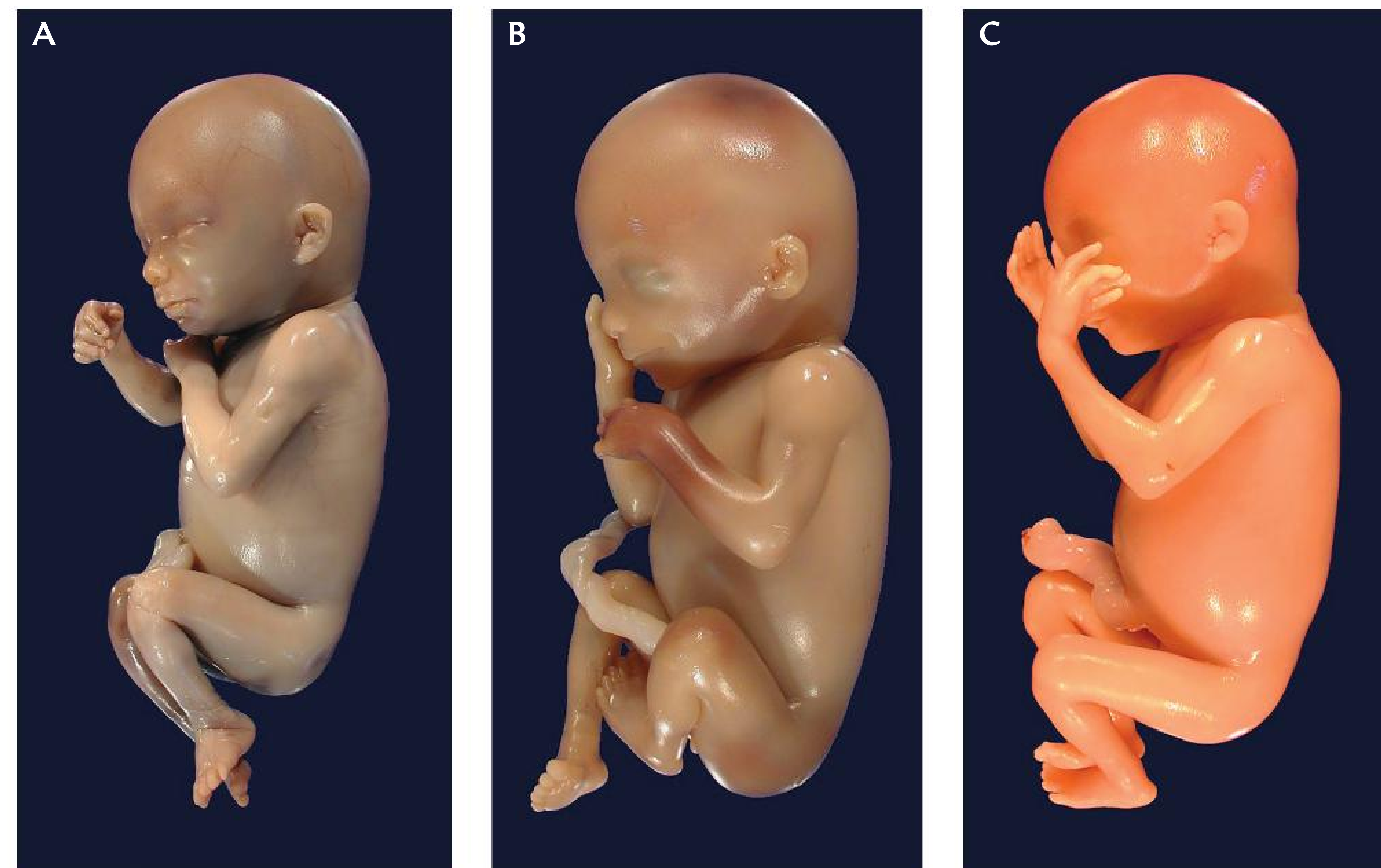


Figura 11-5. Fetos humanos del principio del segundo trimestre de la gestación. Vista lateral izquierda. **A.** Feto de 14 semanas. **B.** Feto de 15 semanas. **C.** Feto de 16 semanas

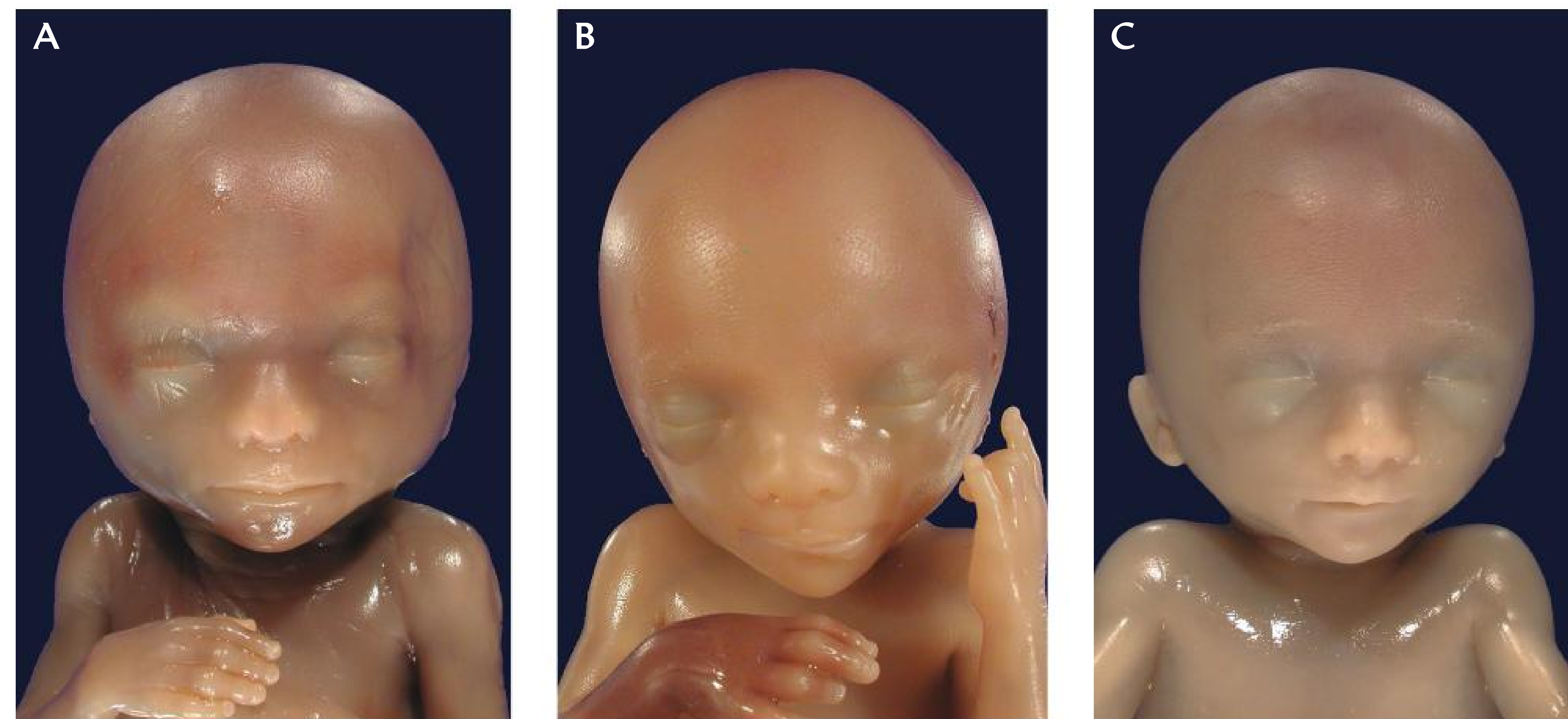


Figura 11-6. Cara de fetos humanos del principio del segundo trimestre de la gestación. Vista frontal. A. Feto de 14 semanas. B. Feto de 15 semanas. C. Feto de 16 semanas

adelante. En ambos sexos, los genitales externos muestran diferencias más claras que en las semanas previas, pareciéndose cada vez más a los genitales externos definitivos (Figuras 11-9 y 11-10). En los fetos del sexo masculino se ha formado ya el escroto, aunque aún no se hallan en su interior los testículos. En los fetos del sexo femenino se pueden encontrar ya folículos primordiales en los ovarios. La osificación es muy activa en diferentes puntos del esqueleto fetal. La hematopoyesis ha cesado en el saco vitelino y alcanza su máximo nivel en el hígado y el bazo. La frecuencia cardíaca hacia la semana 15 es de aproximadamente 150 latidos por minuto. La madre puede ya percibir movimientos fetales, aunque estos aún son leves, pero sí pueden ser apreciados con la ecografía. El feto realiza ya movimientos de succión con la boca y el páncreas comienza su producción de enzimas.

Semanas 17 a 20

Marca el final de la primera mitad del embarazo y es también un período de crecimiento intenso (Figuras 11-11 y 11-12). La longitud C-R oscila entre 127 y 195 mm, el pie alcanza entre 26.9 y 43.0 mm de longitud y el peso entre 218.5 y 582 g. A nivel de la cabeza, el lanugo se hace cada vez más evidente, predominando en la región pericraneal y en el labio superior, y ya todos los fetos lo presentan a partir de la semana 19; también aparecen en este lapso las pestañas y las cejas, en las cuales comienza a acumularse una secreción blanquecina y espesa conocida como *vérnix caseosa*. Los miembros superiores e inferiores alcanzan sus proporciones relativas al final de este período y los movimientos fetales de estiramiento y flexión, tanto de la cabeza como de los miembros, son mucho más intensos, tanto que ya pueden ser percibidos por la madre con toda claridad. En los dedos de las manos, las uñas han aumentado su longitud y cubren más de la mitad del lecho ungueal en la mayoría de los fetos, mientras que en las uñas de los pies su desarrollo está un poco más atrasado, aunque ya en la mayoría de los fetos alcanzan por lo menos la mitad del lecho ungueal. La vérnix caseosa es producida por las glándulas sebáceas del feto y se aprecia en todo el cuerpo, tiene tendencia a acumularse en los pliegues de flexión y protege a la piel fetal de la exposición al líquido amniótico hasta el final del embarazo. De la semana 19-20 en adelante comienza a formarse la grasa parda subcutánea, que es una fuente de calorías que se acumula en diferentes partes del cuerpo fetal, con lo que da la apariencia de que el feto "engorda" a partir de este momento. En los fetos del sexo femenino ha aumentado considerablemente el número de folículos primordiales en los ovarios, se forma el útero y comienza la canalización de la vagina. En los fetos del sexo masculino empieza el descenso de los testículos en busca de su ubicación definitiva hacia las bolsas escrotales. En la semana 20 comienza la hematopoyesis (aunque muy incipiente) en la médula ósea e inicia la producción de melanina en los melanocitos.

Semanas 21 a 25

Durante este período se alcanza la *viabilidad fetal*, definiéndose como tal a la capacidad del feto de sobrevivir fuera del útero materno en caso de que hubiera una interrupción del embarazo (espontánea o inducida) (Figura 11-13). El feto aumenta considerablemente de peso, llegando a pesar en promedio 800 g durante la semana 24. El color de la piel va pareciéndose más a la que presentará el recién nacido de término, debido al aumento importante del lecho capilar de la piel. Entre lo más relevante de este período es que, en el pulmón, ya existe una gran cantidad de vasos capilares y que los neumocitos tipo II comienzan a secretar el factor surfactante pulmonar, lo que permite la distensión de los bronquiolos y sacos terminales y una potencial capacidad de intercambio gaseoso a ese nivel en caso de ocurrir el nacimiento. En los dedos de las manos, las uñas alcanzan el borde del dedo.

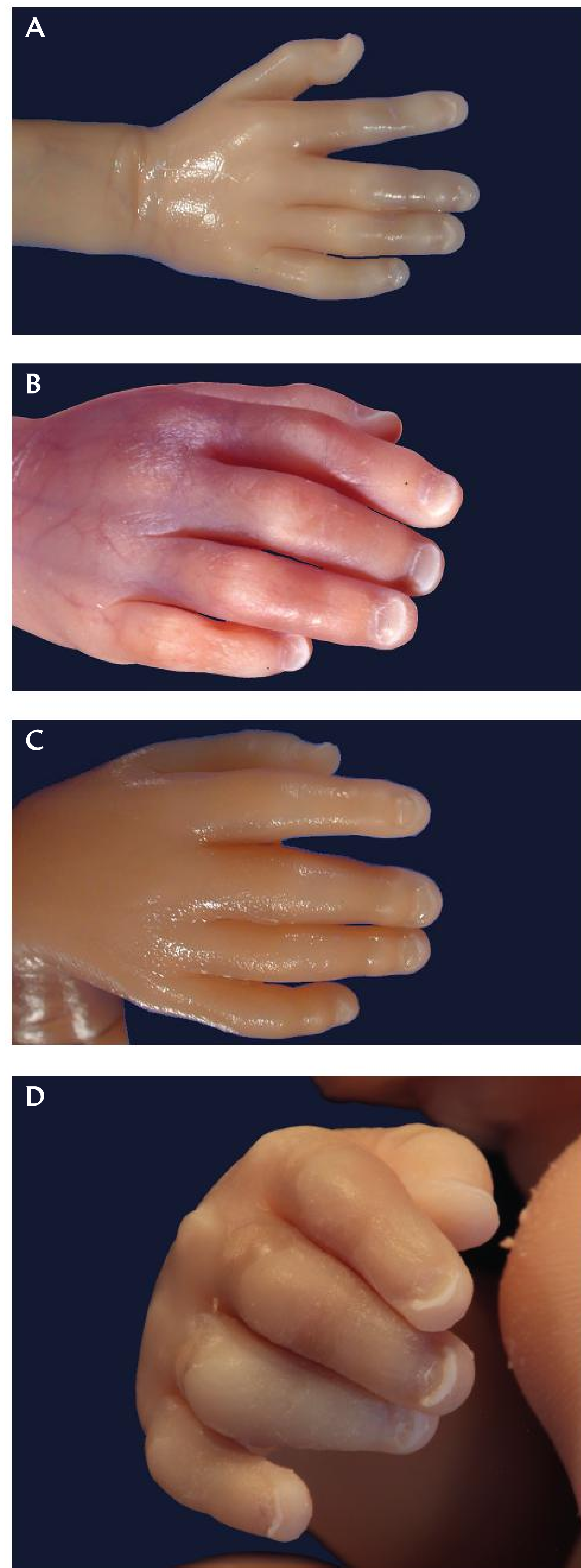


Figura 11-7. Manos de fetos humanos de diferentes edades. **A.** Mano de un feto de 16 semanas. **B.** Mano de un feto de 17 semanas. **C.** Mano de un feto de 18 semanas. **D.** Mano de un feto de 20 semanas. Obsérvese cómo a mayor edad del feto se ven más desarrolladas las uñas, pero en ninguno de ellos sobresale la uña de la punta del dedo



Figura 11-8. Pies de fetos humanos de diferentes edades. **A.** Pie de un feto de 9 semanas. **B.** Pie de un feto de 17 semanas. **C.** Pie de un feto de 20 semanas. **D.** Pie de un feto de 29 semanas. Nótese cómo va cambiando la proporción del tamaño de los dedos con respecto al resto del pie y el grado de desarrollo que van teniendo las uñas

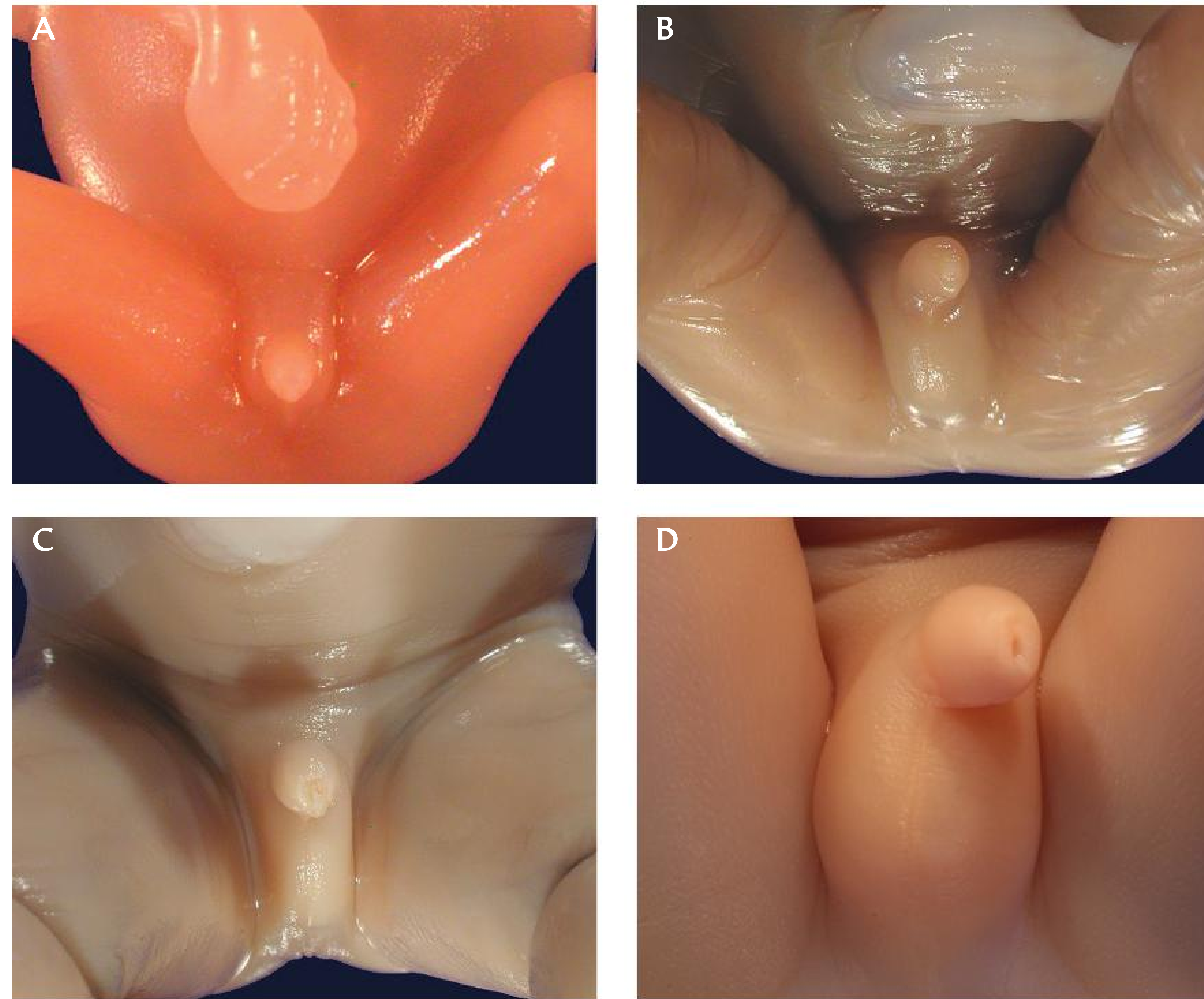


Figura 11-9. Genitales externos de fetos del sexo masculino de diferentes edades. A. Feto de 10 semanas de gestación. B. Feto de 14 semanas de gestación. C. Feto de 16 semanas de gestación. D. Feto de 20 semanas de gestación

Semanas 26 a 30

Las probabilidades de sobrevivir fuera del claustro materno aumentan considerablemente en virtud de la mayor madurez pulmonar que se adquiere en estas semanas (**Figura 11-14**). El feto incrementa de manera importante sus dimensiones, llegando a pesar en promedio 1700 g para la semana 30. Si el feto llegara a nacer en este período, sus probabilidades de sobrevivir serían más altas, ya que la maduración pulmonar es mayor a cada momento, así como la producción del factor surfactante pulmonar; no obstante este mejor panorama, la mortalidad fetal en un nacimiento prematuro de esta edad es aún muy alta y se necesitan importantes cuidados neonatales para sacar al paciente adelante. Los movimientos respiratorios del feto son importantes en estas edades, ya que preparan al pulmón y a los músculos respiratorios para su función después del nacimiento; dicha actividad respiratoria tiene su máximo durante la tarde y la noche y después de que la madre ha tomado alimentos (probablemente por el aumento de la glucosa materna), y disminuye por el efecto de la nicotina si la mujer fuma. Aproximadamente hacia la semana 28, el feto es capaz de abrir y cerrar los ojos. La hematopoyesis en el hígado y en el bazo comienza a disminuir de manera brusca, pero aumenta en proporción en la médula ósea; al parecer este relevo es controlado por el cortisol secretado por la corteza suprarrenal del feto. El riñón fetal ya está produciendo gran cantidad de orina que es vertida a la cavidad amniótica, por lo que esta representa el mayor contribuyente del líquido amniótico durante la segunda mitad del embarazo.

Semanas 31 a 38

Durante las últimas 8 semanas de la gestación, el feto incrementa su peso en un 40%, llegando a pesar en promedio 3000 g a las 38 semanas de gestación. La coloración de la piel se hace cada vez más rosada y va aumentando considerablemente el volumen de los miembros superiores e inferiores debido a la acumulación de grasa blanca. Al sistema nervioso aún le falta mucha maduración, pero tiene la suficiente para regular el funcionamiento del cuerpo del recién nacido. El factor surfactante (tensoactivo) pulmonar se dispara en las últimas semanas, lo que facilita la respiración del feto de término al momento del nacimiento. Durante las últimas semanas, el feto incrementa considerablemente la grasa, aumento que se estima de alrededor de 14 g al día. En los fetos del sexo masculino, los testículos deben haber descendido hasta el escroto en las últimas semanas, de forma que en un recién nacido de término ya deben estar alojados en dicho receptáculo. Es importante tener en consideración todas estas características morfológicas fetales, ya que de ellas depende el pronóstico de que un niño que nace antes de término sobreviva o no (**Nacimiento prematuro**).

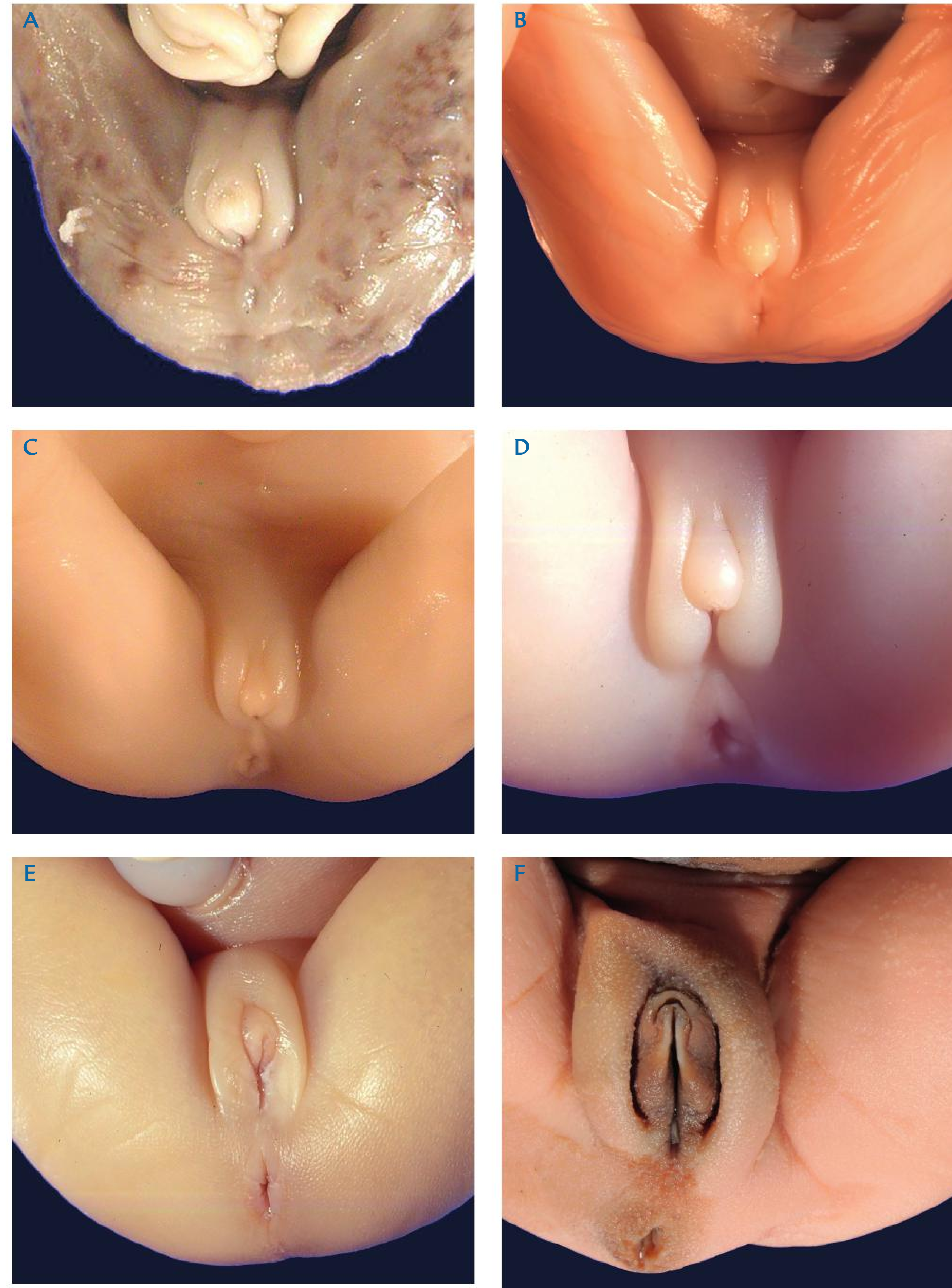


Figura 11-10. Genitales externos de fetos del sexo femenino de diferentes edades. **A.** Feto de 10 semanas de gestación. **B.** Feto de 14 semanas de gestación. **C.** Feto de 16 semanas de gestación. **D.** Feto de 17 semanas de gestación. **E.** Feto de 20 semanas de gestación. **F.** Feto de 29 semanas de gestación

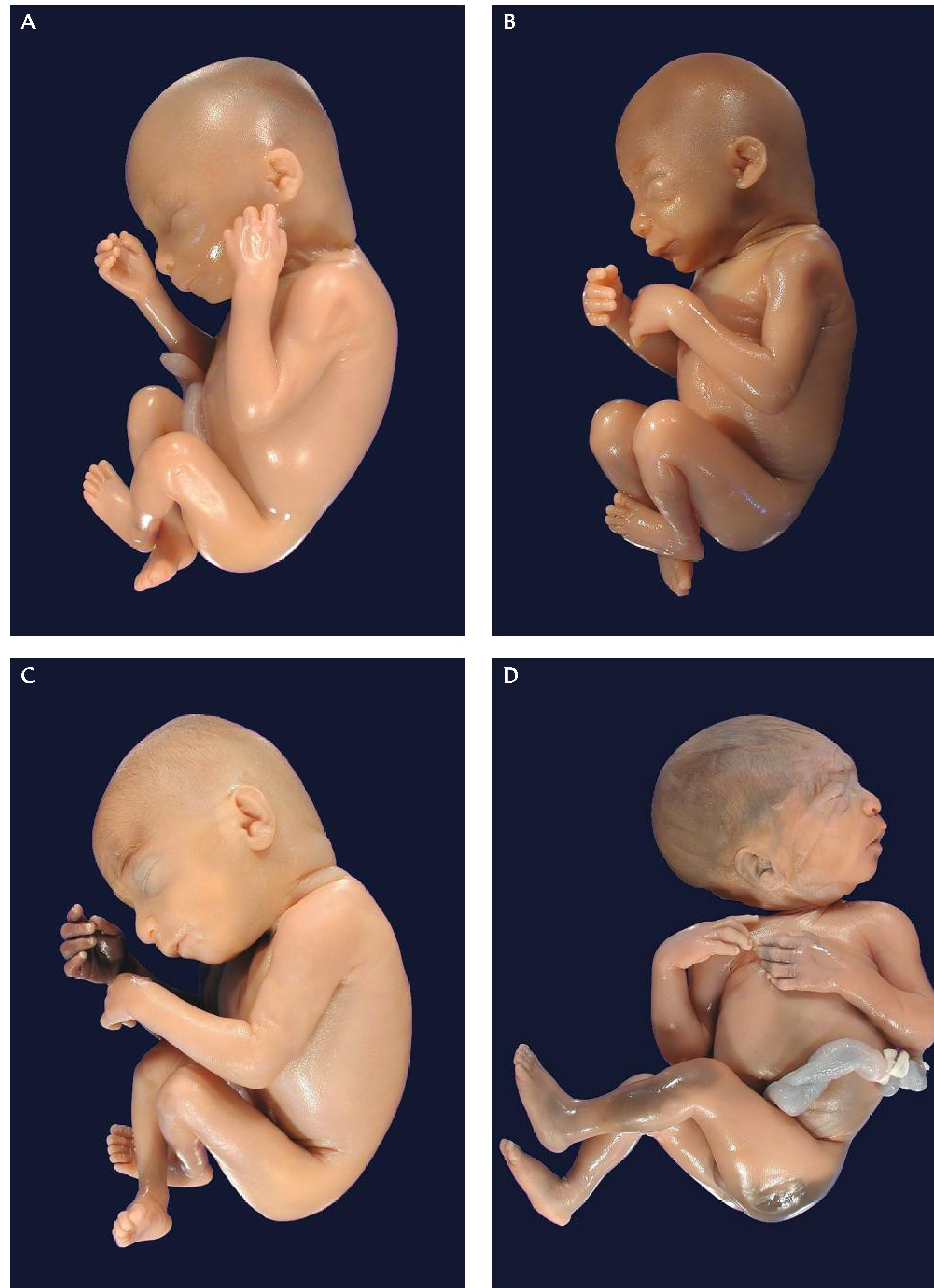


Figura 11-11. Fetos humanos de la mitad del segundo trimestre de gestación. Vista lateral izquierda. **A.** Feto de 17 semanas. **B.** Feto de 18 semanas. **C.** Feto de 19 semanas. **D.** Feto de 20 semanas. Nótese en "C" y "D" la franca presencia del lanugo, las cejas y las pestañas



Figura 11-12. Caras de fetos humanos de la mitad del segundo trimestre de gestación. Vista frontal. **A.** Feto de 17 semanas. **B.** Feto de 19 semanas. **C.** Feto de 20 semanas. **D.** Feto de 28 semanas. Nótese cómo ha cambiado la proporción cráneo:cara con respecto a las edades anteriores y la presencia del lanugo, las cejas y las pestañas en C y D

! NACIMIENTO PREMATURO

Se considera nacimiento o parto ***prematuro*** **cuando se presenta** antes de las 37 semanas de gestación, y el bebé en estas condiciones generalmente nace con un peso por debajo de lo normal, situación que se conoce como ***bajo peso al nacer***. **El aspecto del bebé normal de término se diferencia del** bebé prematuro en que este último suele tener la piel delgada y arrugada y en que la relación cefalocorporal está descompensada (se ve la cabeza más grande). El 10-15% de los embarazos pueden terminar en un nacimiento prematuro de entre 34 y 37 semanas (fetos "sietemesinos"), y otro 15% puede concluir antes de las 34 semanas. Cuanto más prematuro sea el bebé, menor será su peso y menos desarrollados estarán sus órganos, lo que lo predispone a una mayor morbimortalidad neonatal, por ejemplo, por síndrome de insuficiencia respiratoria, hemorragia cerebral, persistencia del conducto arterioso, enterocolitis necrosante, retinopatía, anemia, infecciones, etcétera. Así pues, una de las condiciones clave para el diagnóstico de nacimiento prematuro es el peso del bebé al momento del nacimiento; sin embargo, se debe tener en consideración que no todos los bebés que nacen con bajo peso al nacer son prematuros, ya que en ocasiones el feto sufre alteraciones en su desarrollo intrauterino que retrasan el



Figura 11-13. Feto humano de 24 semanas de gestación (cortesía del Museo del Palacio de Medicina de la UNAM, Ciudad de México)

crecimiento o maduración de sus órganos y que dan lugar a un bajo peso al nacer debido a retraso del desarrollo.

Bajo peso al nacer

Se considera como *bajo peso* cuando el bebé pesa menos de 2 500 g al momento del nacimiento. En estas condiciones, los bebés son más pequeños y más delgados (debido al escaso tejido adiposo) comparados con los bebés de peso normal. Después de los defectos congénitos, el bajo peso al nacer es la segunda causa de muerte durante el período neonatal. Las causas por las que puede haber un bajo peso al nacer pueden ser múltiples, y entre ellas se incluyen factores genéticos, alteraciones congénitas fetales, embarazo múltiple, isoinmunización materno-fetal, edad materna (menores de 20 años o mayores de 35), multiparidad, período intergenésico muy corto (6 meses o menos), talla materna pequeña, desnutrición, tabaquismo materno u otro tipo de abuso de sustancias y enfermedades maternas (diabetes, hipertensión, toxemia gravídica), entre muchas otras. Pueden ser de dos tipos: bebés prematuros o pretérmino y bebés con retraso del crecimiento intrauterino.

Prematuros o pretérmino

Son aquellos bebés que nacen antes de las 37 semanas de gestación y que pueden tener o no un tamaño adecuado para su edad gestacional. En esta situación se ha acortado la gestación y el nacimiento está ocurriendo antes de lo que debería ser (prematuros para la fecha probable de parto). Dos terceras partes de los niños con bajo peso al nacer corresponden a este tipo y su situación puede deberse a alteraciones uterinas congénitas, patologías uterinas como los miomas, rotura prematura de membranas, accidentes maternos, situaciones de estrés, edad materna avanzada (más de 35 años), operación cesárea mal programada, etcétera.

Retraso del crecimiento intrauterino

Son aquellos bebés que pesan menos de lo que les corresponde para la edad gestacional teórica que tienen al momento del nacimiento. Pueden ser de término (de 38 a 40 semanas) o pretérmino. Su situación se puede deber a problemas placentarios (insuficiente o con degeneración), embarazo múltiple (ya que se reduce el aporte sanguíneo al tener que repartirse entre varios fetos), infecciones, malnutrición y enfermedades sistémicas maternas, anomalías cardiovasculares fetales, etcétera.

CÁLCULO DE LA FECHA PROBABLE DE NACIMIENTO

La fecha probable de nacimiento se calcula con bastante precisión a partir de la fecha del inicio del último período menstrual, a la cual se le restan 3 meses y se le suman un año y 7 días.

El nacimiento del bebé idealmente debe ocurrir a los 266 ± 7 días después de la fertilización (38 ± 1 semanas), o si se calcula en edad menstrual, a los 280 ± 7 días después de la fecha de la última menstruación (40 ± 1 semanas). Si el bebé nace antes de este lapso, se habla de un nacimiento prematuro, y si lo hace después, se le considera como un nacimiento posmaduro (**Embarazo prolongado o posmaduro**).

Hay varios cálculos matemáticos disponibles para predecir la fecha probable de nacimiento, y uno de los más utilizados es la regla de Naegele, que se basa en la fecha de inicio del último período menstrual (última regla). A la fecha del primer día del último período menstrual se le restan 3 meses y se le suman un año y 7 días. Así, por ejemplo, si la fecha de inicio del último período de la mujer ocurrió el 20 de octubre de 2020, al restarle 3 meses tendríamos el 20 de julio de 2020, y al sumarle un año y 7 días tendríamos el 27 de julio de 2021, la cual sería la fecha probable de nacimiento, esto claro ± 7 días. Esta regla suele ser muy útil siempre y cuando la mujer tenga ciclos regulares y haya seguridad en la fecha del último período menstrual.

! EMBARAZO PROLONGADO O POSMADURO

Se considera nacimiento o parto *posmaduro* cuando se presenta 2 semanas o más después de la fecha estimada para el



Figura 11-14. Fetos humanos del inicio del tercer trimestre de gestación. A,B. Feto de 28 semanas. C,D. Feto de 30 semanas. Obsérvese en ambos casos el aumento del volumen del cuerpo del feto debido al incremento de los depósitos de grasa, así como la abundancia que hay ya del pelo

nacimiento, situación que se observa en menos del 5% de los embarazos. El bebé que se obtiene por un nacimiento de este tipo puede tener el síndrome de posmadurez, caracterizado por sobrepeso, piel seca y apergaminada, disminución o ausencia de lanugo y vérnix caseosa, uñas largas en pies y manos y aumento en la actitud de alerta. En estas condiciones, el riesgo de mortalidad neonatal aumenta, por lo que cuando se retrasa el inicio espontáneo de la actividad uterina que lleva al trabajo de parto, resulta aconsejable realizar la inducción del parto para evitar el riesgo de morbimortalidad fetal. Antes de realizar este último procedimiento se recomienda estar seguros de la situación mediante estudios cuidadosos de ecografía, a fin de precisar la edad real del feto, ya que la mayoría de las veces el diagnóstico de embarazo posmaduro es incorrecto debido a errores en la precisión del último período menstrual.

ESTIMACIÓN DE LA EDAD MORFOLÓGICA DEL FETO

Para determinar la edad morfológica real de un feto, se deben considerar las características cuantitativas y cualitativas. Si se trata de un feto vivo *in utero*, las principales mediciones son la longitud C-R, la longitud del fémur y el diámetro biparietal. Si se trata de un feto obtenido de aborto o parto prematuro, la estimación de la edad fetal se hace fundamentalmente con la longitud del pie, la longitud C-R y el peso fetal.

El problema para determinar la edad morfológica real de un feto es diferente si el feto aún está dentro del útero materno o si está fuera de él. En el primer caso, la estimación debe hacerse utilizando estudios de imagenología como la ecografía, que hace posible visualizar en tiempo real al feto y sus anexos en una pantalla fluorescente. Estos estudios permiten realizar con precisión la somatometría del feto y, a través de ella, determinar la edad morfológica que tiene el feto en ese momento; entre las múltiples estructuras fetales que se pueden medir destacan la longitud del fémur, el diámetro biparietal y la longitud C-R, ya que es fundamentalmente a través de estas que se puede determinar la edad fetal (**Figura 11-15A-C**). Las diferentes medidas que se obtienen en el estudio son procesadas automáticamente por el software del mismo aparato, que brinda la edad del feto en semanas y días transcurridos de esa semana. Estos estudios de imagen permiten evaluar características fetales cualitativas, la integridad de las estructuras externas e internas del feto, el latido cardíaco, el paso de la sangre por el corazón y las alteraciones estructurales que pueda tener el feto en su superficie externa o en cualquiera de sus órganos (**Figura 11-15D-F**). En

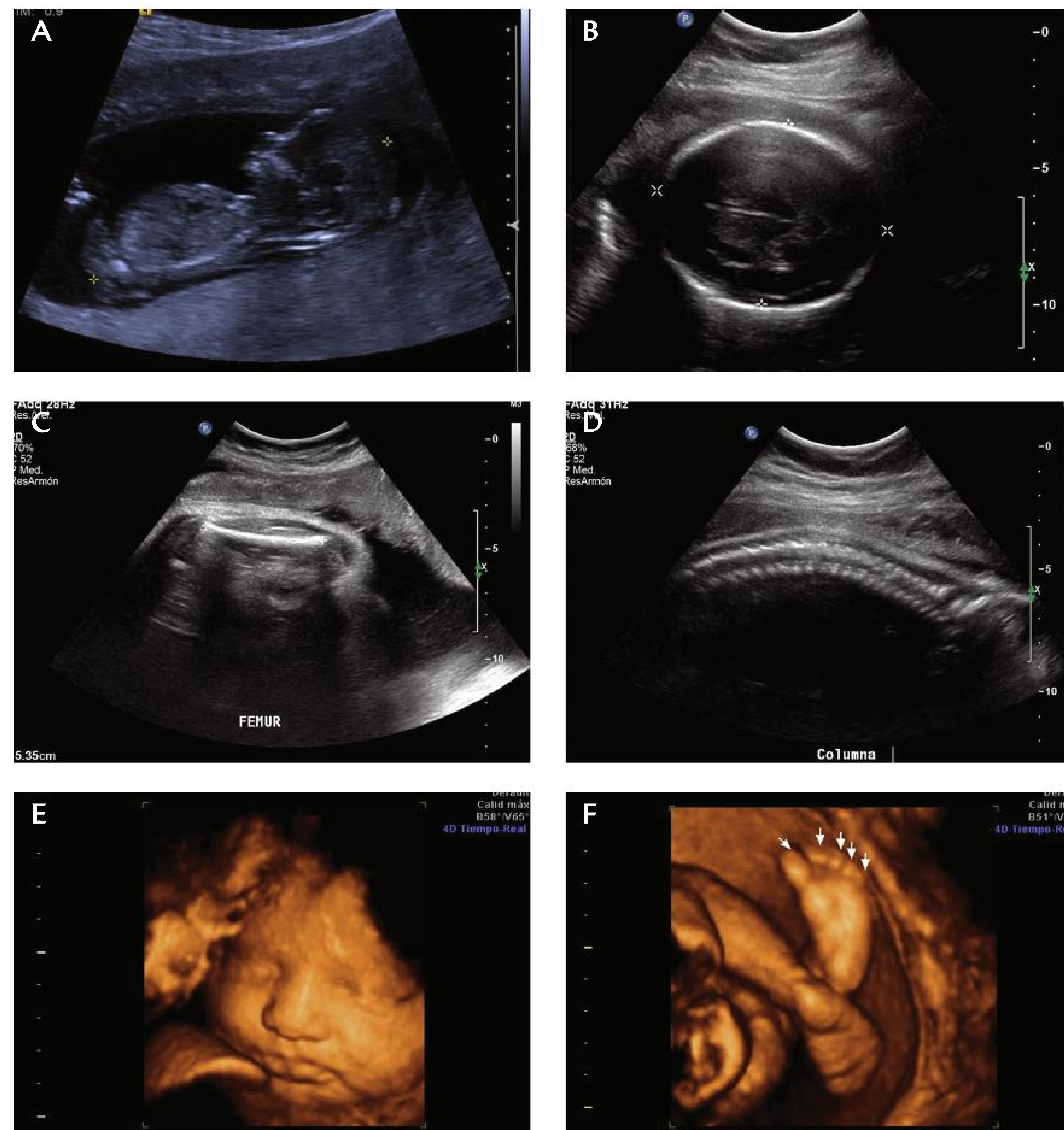


Figura 11-15. Ecografía de fetos humanos de diferentes semanas de gestación. **A.** Medición de la longitud C-R. **B.** Diámetro cefálico anteroposterior y biparietal. **C.** Longitud del fémur. **D.** Análisis de la columna vertebral. **E.** Cara fetal. **F.** Pie fetal (cortesía de la Dra. Sandra Jordán Herrera y del Dr. Alejandro Muro. Ciudad de México)

cuanto a los anexos fetales, la ecografía permite valorar la cantidad de líquido amniótico y estimar la posición y características de la placenta, el flujo sanguíneo a través de la placenta y el cordón umbilical y otros detalles más. También la ecografía se utiliza como auxiliar de otras técnicas de diagnóstico prenatal, ya que al poderse ver la imagen en tiempo real, permite guiar la aguja que se introduce para la toma de muestras de líquido amniótico o de vellosidades coriónicas.

En el caso de un feto obtenido de un aborto espontáneo o un mortinato, la edad fetal se determina en base al peso del feto y a diferentes medidas de estructuras externas. En cualquier edad del feto se pueden medir la longitud C-R, la longitud de los diferentes segmentos de los miembros, los diámetros cefálicos occipitofrontal y biparietal, los perímetros cefálico, torácico y abdominal, etcétera, y es recomendable que estas mediciones sean realizadas con el instrumento más adecuado según el caso: calibrador para la mayoría de las longitudes, un hilo de algodón o de seda para los perímetros y una regla o un escalímetro para las longitudes que no se alcancen a medir con el calibrador, como la longitud C-R en los fetos por arriba de 17-18 semanas (**Figura 11-16**). **De todas las diferentes medidas** que se pueden tomar, se ha visto que la más confiable para determinar la edad fetal es la longitud del pie, ya que es muy fácil de tomar y el pie es la estructura que menos altera sus dimensiones en casos de patología sindrómica. Los valores que se obtienen con la toma de estas medidas deben ser comparados con las tablas de somatometría fetal normal (**Cuadro 11-1**) para determinar a qué edad fetal se ajustan.

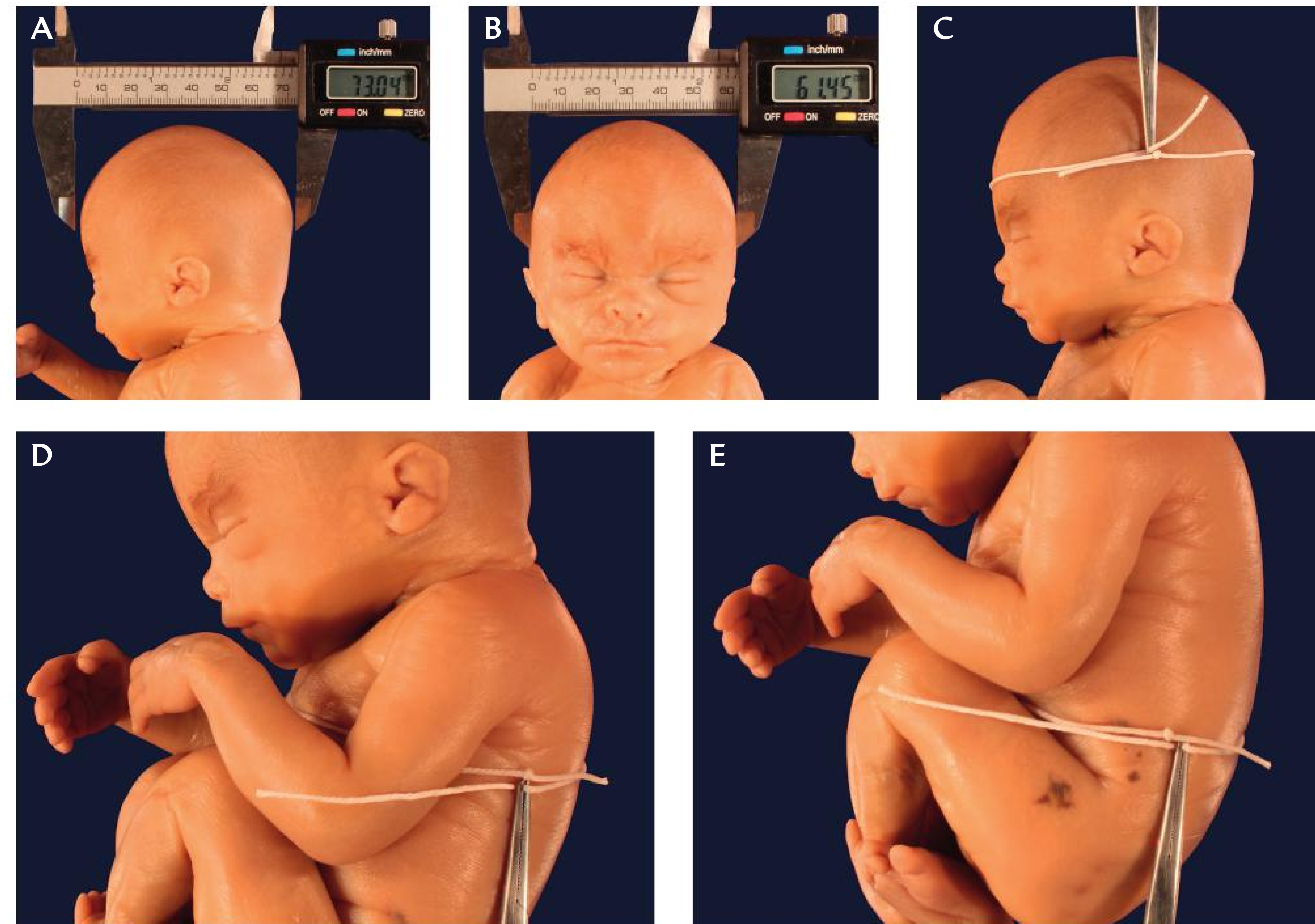


Figura11-16. Medición de un feto humano obtenido de aborto espontáneo. **A.** Diámetro occipitofrontal. **B.** Diámetro biparietal. **C.** Perímetro cefálico. **D.** Perímetro torácico. **E.** Perímetro abdominal

RESUMEN

- El período fetal comprende de la novena a la trigésima octava semana del desarrollo intrauterino.
- Durante este período, el feto concluye la morfogénesis de la mayoría de sus órganos y ocurre su proceso de maduración, que los prepara para asumir su función durante la vida prenatal o después del nacimiento.
- Los cambios morfológicos que ocurren en el feto no son tan rápidos ni tan drásticos como los que se presentan durante el período embrionario y, por lo tanto, la edad morfológica fetal se describe simplemente en semanas de gestación.
- Para determinar la edad morfológica real de un feto, es necesario tomar en consideración sus características cualitativas y cuantitativas, aunque estas últimas son las que se utilizan fundamentalmente para la asignación de la edad.
- Un feto vivo y que aún está dentro del útero materno puede estudiarse mediante ecografía, técnica que permite visualizar en tiempo real al feto y sus anexos, calcular su edad y determinar el grado de bienestar fetal o condiciones patológicas que puedan presentar el feto o los anexos. Para calcular la edad fetal mediante ultrasonido, se toman medidas de diferentes segmentos fetales, principalmente mediante la longitud C-R, el diámetro biparietal y la longitud femoral.
- Un feto que ha dejado el claustro materno puede ser visualizado directamente y se puede establecer en él la edad morfológica que alcanzó durante su vida intrauterina, realizando la somatometría externa y analizando sus características cualitativas. Entre las medidas más importantes que se consideran en un feto se incluyen el peso, la longitud C-R y la longitud del pie.

AUTOEVALUACIÓN

Visita el sitio web complementario para resolver las siguientes preguntas:

( ) **1.** El período fetal se caracteriza por:
a. Menor susceptibilidad a los teratógenos
b. La morfogénesis de los órganos
c. Su subdivisión en estadios
d. Cambios significativos en la morfología externa

( ) **2.** ¿Cuál de las siguientes fórmulas se utiliza para calcular la fecha probable del nacimiento de un bebé a partir de la fecha de la última menstruación (FUM)?
a. FUM menos 3 meses más 1 año
b. FUM menos 3 meses más 15 días
c. FUM menos 3 meses más 1 año más 7 días
d. FUM menos 3 meses más 1 año menos 7 días

( ) **3.** Se considera un nacimiento o parto prematuro cuando ocurre:
a. Antes de las 10 semanas de gestación
b. Antes de las 16 semanas de gestación
c. Antes de las 20 semanas de gestación
d. Antes de las 37 semanas de gestación

( ) **4.** Un criterio para determinar la edad fetal es:
a. El número de somitas
b. La morfología de los dedos de las manos
c. El peso fetal
d. La presencia de los párpados

( ) **5.** La migración fisiológica de las asas intestinales a la cavidad abdominal ocurre alrededor de:
a. La semana 6 a 7
b. La semana 8 a 9
c. La semana 10 a 11
d. La semana 14 a 15

( ) **6.** La etapa fetal comprende:
a. De la semana 9 al momento del nacimiento
b. De la semana 3 a la 8
c. La semana 1
d. Las semanas 1 y 2

( ) **7.** Corresponde a la etapa fetal:
a. Se desarrollan los párpados
b. Se liberan los dedos
c. El intestino medio está en el cordón umbilical
d. Se forma el lanugo

( ) **8.** Para determinar la edad de un feto, se puede considerar:
a. El desarrollo de los ojos
b. La morfología de las extremidades
c. El desarrollo de los arcos faríngeos
d. La medida del pie

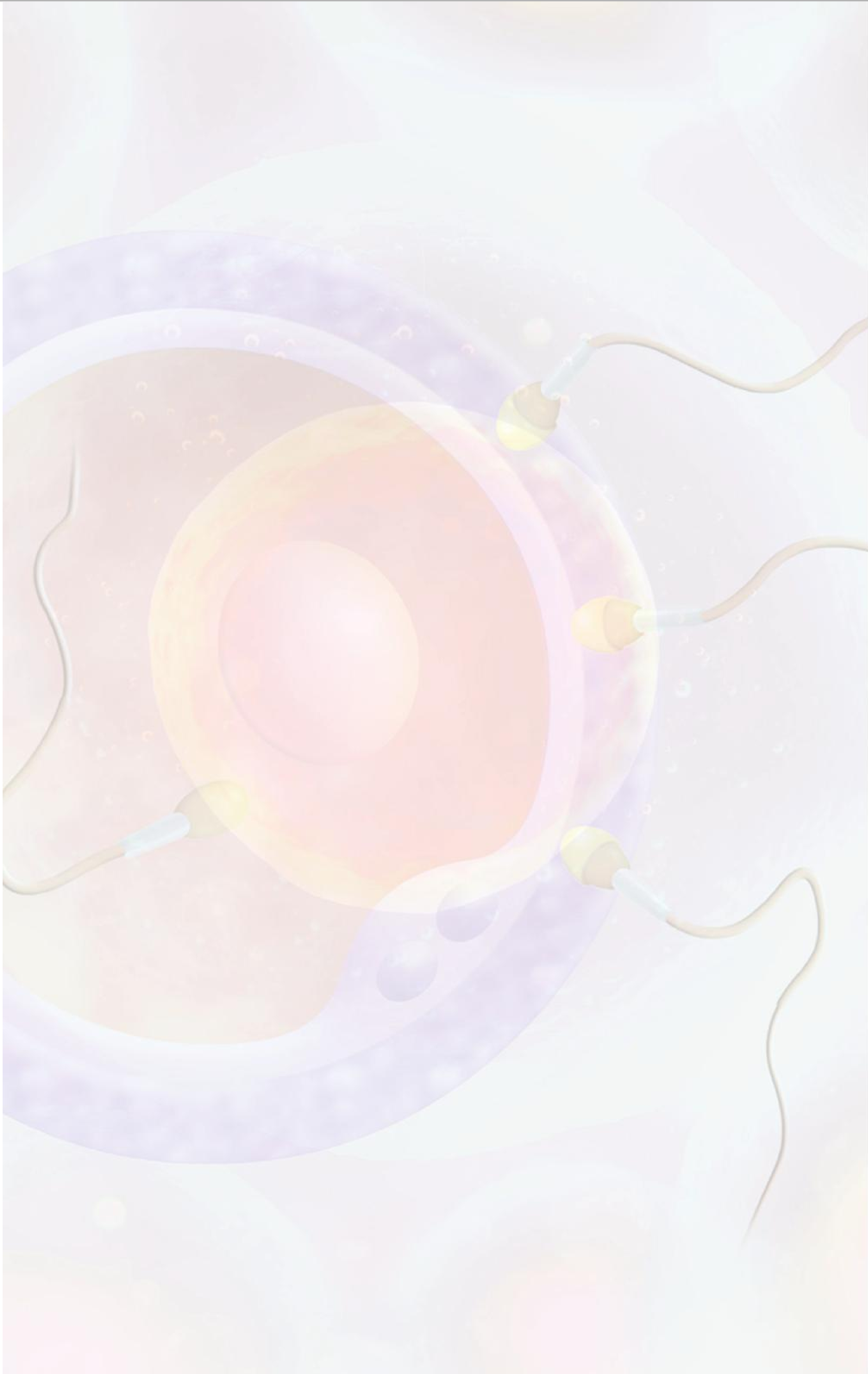
( ) **9.** El lanugo se puede apreciar:
a. Desde el inicio de la etapa embrionaria
b. Al inicio de la etapa fetal
c. Alrededor de la semana 13
d. Alrededor de la semana 19

( ) **10.** Se considera bajo peso al nacer cuando el producto pesó:

a. Menos de 500 g
b. Entre 500 y 1 000 g
c. Menos de 2 500 g
d. Entre 2 750 y 3 000 g

 VISITA EL SITIO WEB Y ENCONTRARÁS:

- Figuras
- Embriofetoteca
- Enlaces de interés
- Lecturas recomendadas



CAPÍTULO 12

ANEXOS EMBRIONARIOS. ECOLOGÍA FETAL

Isabel García Peláez
Manuel Arteaga Martínez
Teófilo Toledo Hiray

OBJETIVOS

- Definir los anexos embrionarios e identificar las membranas extraembrionarias.
- Identificar el origen de los anexos y describir su estructura.
- Explicar las funciones de los anexos.
- Valorar la importancia de su desarrollo normal y anómalo.

INTRODUCCIÓN

En los seres humanos, durante toda la vida prenatal existe una íntima relación entre la madre y el hijo porque la vida de este último depende íntegramente de esta relación, ya que la madre es la encargada de proporcionar agua, oxígeno, nutrientes, complementos vitamínicos y muchas otras sustancias y, a la vez, es a través de la madre que el hijo va a desechar el dióxido de carbono y todos los productos de su catabolismo, entre otras cosas. Para que estas funciones puedan realizarse, es necesaria la presencia de estructuras que sirvan como interfase entre la madre y el embrión/feto, estructuras que se conocen como ***anexos embrionarios***, los cuales permiten dichas funciones y además algunas de ellas contribuirán al desarrollo de estructuras propias del embrión que le servirán no solo durante la vida prenatal sino también en la posnatal. En general se puede decir que las funciones de los anexos embrionarios incluyen protección, nutrición, respiración, excreción y producción de hormonas. Los anexos están constituidos por el amnios, el corion, el saco vitelino, la alantoides, la placenta y el cordón umbilical. Casi la totalidad de los anexos se desarrollan del cigoto pero no forman parte del embrión/feto, excepto una parte del saco vitelino que se incorpora en el intestino primitivo, y la alantoides, que contribuirá al desarrollo de la vejiga urinaria y formará el uraco. Por otra parte, una porción de la placenta no surgirá a partir del cigoto, sino de la decidua materna, conformando la porción materna de la placenta. La mayoría de los anexos embrionarios serán desechados durante el parto y el alumbramiento, y solo persistirán algunas porciones que contribuyen a las estructuras corporales definitivas, como se mencionó antes. Todos los anexos embrionarios comienzan su desarrollo de forma simultánea durante el proceso de implantación.

AMNIOS

El embrión/feto está en el interior de un saco, la cavidad amniótica, que está limitado por una delgada membrana, el amnios. Dentro de la cavidad amniótica se encuentra el líquido amniótico, en el que estará inmerso el producto durante toda la vida prenatal. El líquido amniótico es fundamental para el desarrollo, ya que protege, mantiene la temperatura, propicia el desarrollo de los pulmones y permite el crecimiento simétrico y el libre movimiento del feto.

En la segunda semana (7-8 días) se forma la cavidad amniótica por un proceso de cavitación entre el epiblasto y el trofoblasto. Del epiblasto se desprende un grupo de células, denominadas ***amnioblastos***, **que proliferan y van revistiendo el interior de** las células del trofoblasto hasta formar una especie de cúpula sobre la cavidad amniótica que da lugar a una delgada membrana conocida como ***amnios*** o ***membrana amniótica***; en este momento, la cavidad amniótica y el amnios quedan situados sobre la superficie dorsal del disco embrionario (**Figura 8-1**). Cuando el embrión se pliega, el amnios, que está unido a los bordes del disco embrionario, es arrastrado ventromedialmente envolviendo todo el embrión, quedando unido a este a nivel del futuro ombligo; el amnios recubre al cordón umbilical en toda su extensión y a la placa coriónica formando la cara fetal de la placenta (**Figura 12-1**). **Así, el amnios forma un saco cerrado en** cuyo interior queda el embrión suspendido en un líquido, el líquido amniótico, que ocupa toda la cavidad amniótica (**Figura 12-2**). **Este líquido amniótico está constituido al principio por** agua procedente de los tejidos maternos. Cuando se forma el mesodermo esplácnico extraembrionario, este refuerza al amnios dando lugar a una membrana más firme y resistente, capaz

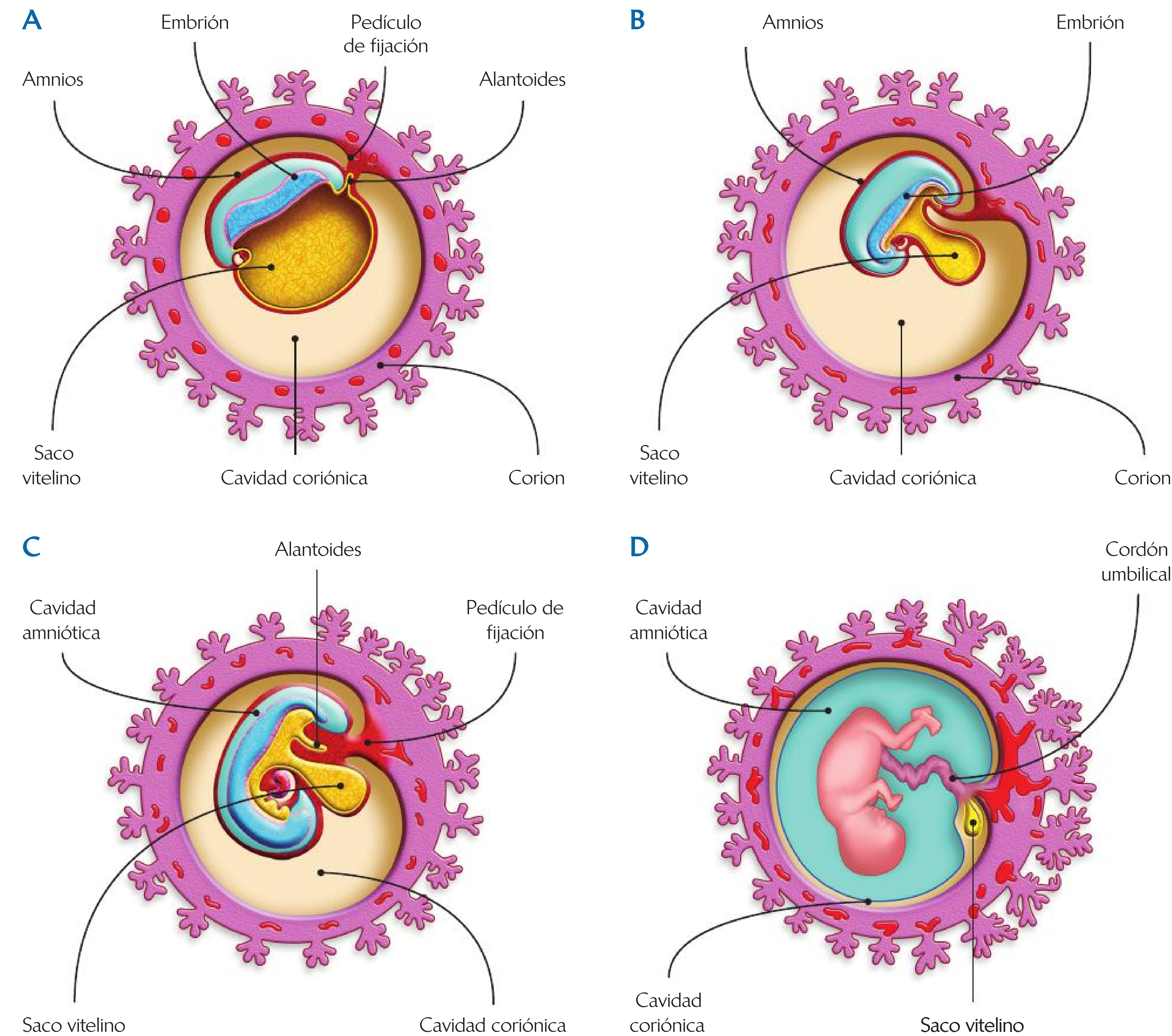


Figura 12-1. Esquema del desarrollo de los anexos embrionarios. **A.** Tercera semana. **B.** Cuarta semana. **C.** Quinta semana. **D.** Octava semana. Nótese la formación del corion y el desarrollo de la cavidad coriónica, la cual va disminuyendo su tamaño conforme crecen el embrión y la cavidad amniótica. Obsérvese también el desarrollo del amnios, que envuelve al embrión como consecuencia del plegamiento de este. Finalmente, nótese la evolución del saco vitelino, que con el desarrollo se incorpora al embrión contribuyendo a la formación del intestino primitivo, así como la alantoides que se aloja en el pedículo de fijación del que se forma el cordón umbilical

de contener en su interior al producto y al líquido amniótico durante toda la vida intrauterina (**Capítulo 8**). A medida que avanza el desarrollo y el feto crece, aumenta el tamaño del amnios y la cantidad del líquido amniótico que alcanza su máximo volumen al final de la gestación.

Líquido amniótico

1. **Origen.** Al principio de la gestación, el líquido amniótico es producido por la membrana amniótica y los tejidos maternos, pasando desde la decidua a través de la membrana amniocoriónica. Durante la primera mitad de la gestación, el feto es responsable de la mayor parte del líquido amniótico por el líquido tisular que se libera a través de su piel, aún no queratinizada, así como el que se produce en el epitelio broncopulmonar en desarrollo (300-400 mL/día). En la segunda mitad del embarazo, cuando la piel está ya en proceso de queratinización, hay una gran contribución al líquido amniótico a partir de la orina fetal (± 500 mL/día), de los vasos sanguíneos maternos a través del corion y de los vasos sanguíneos fetales que discurren por el cordón umbilical y la placa coriónica.
2. **Cantidad.** La cantidad de líquido amniótico aumenta lentamente, de forma que a las 10 semanas hay aproximadamente 30 mL, a las 20 semanas se encuentran alrededor de 350 mL y a las 38 semanas entre 500 y 1 000 mL.
3. **Circulación y absorción.** Por lo general, el agua del líquido amniótico está circulando de forma constante, y se calcula que al final de la gestación es cambiada totalmente cada 3 h, con una velocidad de cambio de alrededor de 500 mL/h. Dado que la filtración de agua para formar el líquido amniótico está ocurriendo durante todo el desarrollo prenatal, y cada vez en mayor cantidad, es necesario que exista un equilibrio entre su producción y su absorción, lo cual se logra gracias a la circulación que tiene al ser absorbido por los mismos tejidos en los que se produce, pero en dirección inversa, es decir, hacia la circulación materna y hacia la fetal. Pasa a la circulación materna a través de la membrana amniocoriónica, y hacia la fetal por deglución del líquido amniótico (al término de la gestación, el feto deglute aproximadamente 20 mL/h) y por absorción a través del epitelio respiratorio del feto (± 40 mL/día).
4. **Composición.** El líquido amniótico está compuesto fundamentalmente por agua (99%), sales inorgánicas, sales orgánicas, proteínas de origen materno y fetal, hidratos de carbono, grasas, enzimas, hormonas, entre otros, además de células epiteliales fetales de descamación (de la piel y sus epitelios). Durante la segunda mitad de la gestación habrá orina fetal y durante el trabajo de parto puede encontrarse también meconio (contenido intestinal del feto).
5. **Importancia.** El líquido amniótico tiene funciones muy importantes para el desarrollo del embrión y el feto, ya que:

   - Protege al feto de traumatismos externos.
   - Permite el crecimiento simétrico, impidiendo la compresión del feto.



Figura 12-2. Embrión humano del estadio 23 (final de la octava semana), dentro de su saco amniótico

   - Actúa como una barrera que protege de las infecciones.
   - Permite el desarrollo normal de los pulmones.
   - Evita la adherencia del amnios al embrión/feto.
   - Contribuye a mantener la temperatura fetal.
   - Permite el libre movimiento del feto, lo que ayuda a su desarrollo muscular.
   - Participa en la regulación de la homeostasis de los líquidos y electrolitos.
   - Actúa como cuña hidrostática sobre el segmento inferior del útero, ayudando a dilatar el cuello uterino durante el trabajo de parto.

El amnios puede tener su patología propia, como el síndrome de bridas amnióticas, y el líquido amniótico puede encontrarse en menor o en mayor cantidad. Estas situaciones alteran el desarrollo fetal e incluso pueden producir la muerte durante la vida prenatal o en el período perinatal (**Alteraciones del amnios y del líquido amniótico**).

! ALTERACIONES DEL AMNIOS Y DEL LÍQUIDO AMNIÓTICO

Síndrome de bridas amnióticas o secuencia de la rotura del amnios

Es un conjunto de alteraciones morfológicas discapacitantes y desfigurantes que son poco frecuentes y no hereditarias; su incidencia es de 1 por cada 1 200-15 000 recién nacidos vivos.

Se produce por desgarros en la cubierta interna del amnios que forman bandas de tejido fibroso que pueden adherirse al cordón umbilical o cualquier parte del cuerpo del feto, interfiriendo con el desarrollo normal de la estructura comprometida; dependiendo del momento del desarrollo en el cual ocurra este acontecimiento, las alteraciones resultantes pueden ser leves, moderadas o graves. Las leves solo dejan señales de su presencia, comúnmente denominadas ***anillos de constricción***, sin mayor repercusión morfológica o funcional y que pueden corregirse solas en poco tiempo después del nacimiento (**Figura 12-3A**). **Las moderadas pueden producir hipomovilidad de** la región afectada e isquemia seguida de necrosis, pudiendo llegar incluso a la amputación del segmento, pero sin poner en peligro la vida del feto (**Figura 12-3B**). Las graves generalmente

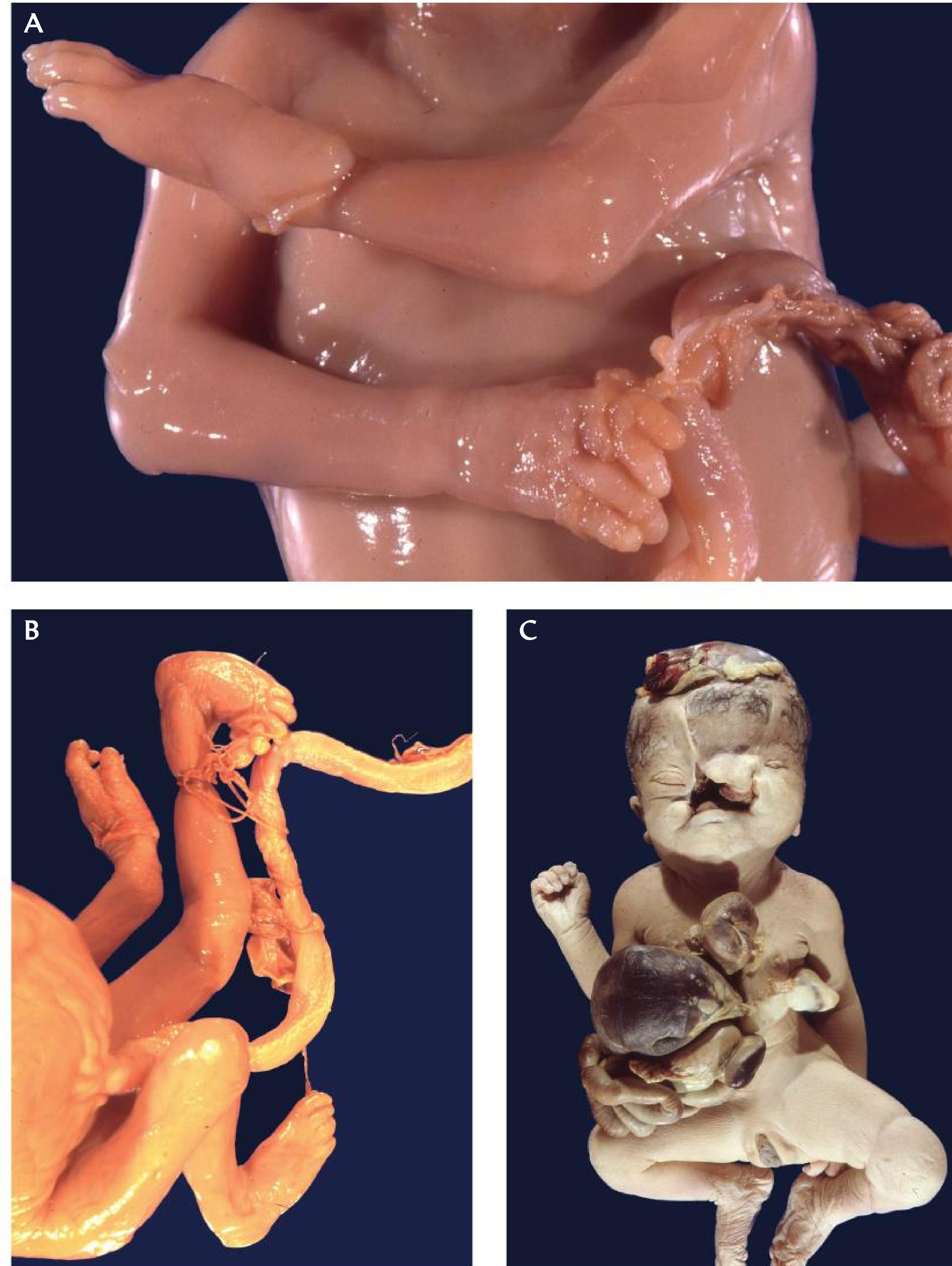


Figura 12-3. Fotografías de fetos humanos con alteraciones ocasionadas por bridas amnióticas. **A.** Feto del sexo femenino de 13 semanas en el que se observa un anillo de constricción en el antebrazo izquierdo y bridas que rodean los dedos de la mano derecha y el cordón umbilical. **B.** Feto masculino de 12 semanas en el que se observan las bridas amnióticas enredadas en la pierna izquierda, que la constriñen y que también se enredan en el cordón umbilical. **C.** Feto femenino de 29 semanas con alteraciones faciales y ectopia visceral por anomalías en el cierre de la pared abdominal como consecuencia de bridas amnióticas

ocurren en etapas muy tempranas del desarrollo, durante el proceso de tubulación y cierre de las cavidades corporales, dando lugar a verdaderas monstruosidades con grandes defectos de cierre del tubo neural o de las cavidades craneales y corporales, incompatibles con la vida (**Figura 12-3C**). Si las bandas o bridas constriñen estructuras vitales como la cabeza o el cordón umbilical, pueden producir la muerte fetal.

Oligohidramnios

Oligohidramnios designa cuando existe una menor cantidad de líquido amniótico, lo que causa la compresión extrínseca del feto y da como resultado deformaciones de la cabeza, el cuerpo o los miembros fetales, así como retraso en la maduración pulmonar (**Figura 12-4**). Ocurre en menos del 10% de los embarazos. Generalmente es causado por anomalías de las vías urinarias fetales, como agenesia renal bilateral, riñones poliquísticos u obstrucción de las vías urinarias, aunque también puede presentarse por la pérdida del líquido amniótico en caso de rotura prematura de membranas o por insuficiencia uteroplacentaria. Sea cual sea su origen, produce compresión sostenida del feto, provocando múltiples deformaciones e inmadurez pulmonar. Un ejemplo de esta situación es la secuencia de Potter, la cual se caracteriza por amnios nodoso, múltiples deformaciones fetales (compresión de la cara que da lugar a la "facies de Potter" y posición anómala de manos y pies), retraso del crecimiento intrauterino e hipoplasia pulmonar, la cual produce insuficiencia respiratoria al momento del nacimiento y la muerte del bebé.

Polihidramnios

Polihidramnios es cuando se presenta un aumento en la cantidad del líquido amniótico. Esto puede deberse a alteraciones en el feto que le impidan deglutir el líquido amniótico por problemas gastrointestinales (como la atresia esofágica), problemas neurológicos (como la anencefalia) o una mayor producción de líquido amniótico (por alteraciones pulmonares o déficit en la hormona antidiurética). También el polihidramnios puede deberse a enfermedades maternas como la diabetes mellitus o a una incompatibilidad al Rh entre la madre y el feto (cuando la madre tiene eritrocitos Rh negativos y el feto Rh positivos). Los fetos con alteraciones cromosómicas, como las trisomías 21, 18 y 13, también pueden presentar polihidramnios, así como los que cursan con anencefalia.

Rotura prematura de membranas

La rotura prematura de membranas es una complicación frecuente y se presenta más o menos en el 10% de los embarazos. Puede ocurrir en cualquier momento del embarazo, permitiendo la salida crónica del líquido amniótico que produce oligohidramnios (con las consecuencias que este pueda tener sobre el feto), infección de los anexos embrionarios y del feto, o parto prematuro. Entre más tempranamente ocurra la rotura de membranas, más riesgo hay para el feto, ya que el oligohidramnios que produzca tendrá mayor repercusión sobre el desarrollo fetal, y en caso de desencadenarse un parto prematuro, entre más temprano este ocurra, menos



Figura 12-4. Feto humano masculino de 17 semanas que muestra alteraciones producidas por oligohidramnios. Se observa la cara fetal de la placenta con una cavidad amniótica pequeña y el feto muestra deformaciones faciales y de los miembros

probabilidades tendrá el feto de sobrevivir fuera del claustro materno.

SACO VITELINO

El *saco vitelino* es una membrana extraembrionaria que se origina del hipoblasto y está formado por endodermo y mesodermo extraembrionarios. Durante el desarrollo embrionario tiene una gran importancia, ya que es el primer órgano hematopoyético; en él se forman las células germinales primordiales y contribuye a la formación del intestino.

El saco vitelino comienza su formación en la segunda semana a partir de las células del hipoblasto, que se diferencian en el endodermo extraembrionario y que revisten la cavidad exocelómica, formando una bolsa por debajo del hipoblasto (**Capítulo 8**). En la tercera semana, el saco vitelino está conformado por endodermo extraembrionario recubierto por fuera por mesodermo extraembrionario. En el mesodermo extraembrionario surgen los islotes sanguíneos que formarán vasos y las primeras células hematopoyéticas en su interior (**Capítulo 9**). También en la tercera semana, en el mesodermo extraembrionario del saco vitelino y cerca de la base de la alantoides, se originan las células germinales primordiales que migran a las gónadas en desarrollo para diferenciarse en las ovogonias o las espermatogonias (**Capítulo 4**).

Cuando se pliega el embrión, el techo del saco vitelino se incorpora al intestino embrionario primitivo, quedando el resto del saco conectado con el intestino medio por un pedículo relativamente delgado, el conducto onfalomesentérico o tallo vitelino (**Figuras 10-2 y 10-3**). Conforme continúa el desarrollo, el conducto onfalomesentérico permanece unido en su porción proximal al intestino primitivo y se alarga en dirección distal, quedando atrapado en el espesor del cordón umbilical; por su extremo distal, el conducto onfalomesentérico se continúa con un pequeño saco vitelino que es desplazado hacia la placa coriónica (**Figuras 12-1 y 12-5**). En la sexta semana, el conducto onfalomesentérico pierde su contacto con el intestino y las porciones proximales de los vasos vitelinos persisten formando vasos que irrigarán la región del intestino medio. Después de las 20 semanas, el resto del saco vitelino puede aún observarse en el cordón umbilical hasta que finalmente deja de identificarse.

El saco vitelino en las aves y reptiles contiene los nutrientes necesarios para el desarrollo embrionario y fetal. En los mamíferos no cumple esta función, pero sí cumple otras muy importantes, a saber:

- Contribuir a la difusión de los nutrientes antes del inicio de la circulación fetoplacentaria.
- Formar las células hematopoyéticas que se van a diferenciar en las primeras células de la sangre. Estas células hematopoyéticas migrarán al hígado para que continúe en este la hematopoyesis.
- Contribuir en la formación del intestino.
- Dar origen a las células germinales primordiales: ovogonias y espermatogonias.

En ocasiones el tallo vitelino y un diminuto saco vitelino pueden persistir durante todo el desarrollo fetal, y es relativamente



Figura 12-5. Fotografía en la que se observa un embrión humano del estadio 16 (sexta semana) y su saco vitelino

frecuente encontrarlos aún en los adultos, donde carecen de importancia clínica a no ser que se infecten y se manifiesten con signos y síntomas parecidos a los de una apendicitis (**Divertículo ileal [de Meckel]**).

! DIVERTÍCULO ILEAL (DE MECKEL)

El *divertículo ileal* o *de Meckel* es un saco ciego en el íleon (**Figura 12-6**). Es la malformación más frecuente del tubo digestivo, ya que está presente en aproximadamente un 24% de la población, aunque no siempre produce sintomatología. Los problemas que pueden aparecer son sangrado intestinal, obstrucción intestinal o inflamación por infección del divertículo. Se considera que este divertículo es un remanente del conducto onfalomesentérico que no se reabsorbió por completo.

ALANTOIDES

La *alantoides* es un anexo extraembrionario que se origina del saco vitelino. Contribuye a la formación de la vejiga, el uraco y los vasos umbilicales.

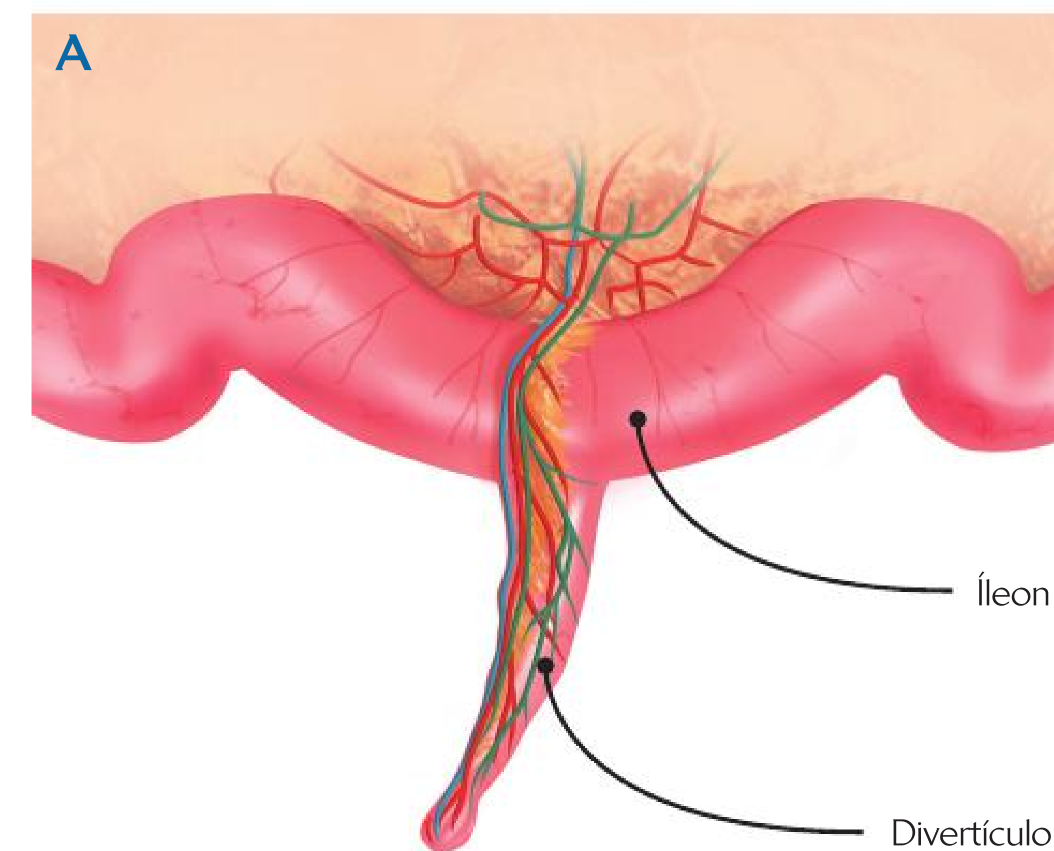




Figura 12-6. Esquema (A) y fotografía (B) de un divertículo ileal o de Meckel, caracterizado por un saco ciego en el íleon

La alantoides se forma al inicio de la cuarta semana como una evaginación en la porción caudal del saco vitelino. Cuando se forma el intestino primitivo, parte del saco vitelino se incorpora a este, y es así que la alantoides queda como una evaginación del intestino posterior y se introduce en el pedículo de fijación (**Figura 12-1**). Del pedículo de fijación se forma el cordón umbilical, y el mesodermo de la alantoides contribuye a la formación de los vasos umbilicales.

Durante el segundo mes, la porción extraembrionaria de la alantoides degenera y la porción intraembrionaria forma un tubo, el uraco, que conecta la vejiga urinaria con la salida del cordón umbilical (**Capítulo 23**). En la vida posnatal, el uraco forma un cordón fibroso que une a la vejiga urinaria con el ombligo, el ligamento umbilical medio.

En los reptiles y las aves, la alantoides tiene las funciones de intercambio gaseoso, por difusión a través de sus vasos, y excreción, ya que en ella se vierten los desechos nitrogenados. En los mamíferos estas funciones las realiza la placenta, pero la alantoides tiene otras funciones importantes:

- Contribuir en el desarrollo de la vejiga y el uraco.
- Dar origen a la vena y las arterias umbilicales.

Las alteraciones en el desarrollo de la alantoides pueden hacer que el cordón umbilical tenga solo dos vasos en vez de tres, lo cual puede carecer de importancia clínica, aunque con frecuencia se asocia con anomalías cardíacas o renales. Por otra parte, si no se oblitera en su totalidad para formar el uraco, puede dar lugar a las fístulas o quistes uracales, que serán tratados en el **Capítulo 23.**

CORION

El *corion* es la membrana fetal que está en contacto directo con el endometrio del útero. El corion está formado por el sincitiotrofoblasto, el citotrofoblasto y el mesodermo extraembrionario. En la superficie del corion se forman las vellosidades coriónicas para el intercambio entre la sangre materna y la del embrión/feto.

Se denomina *corion* a la membrana que recubre el saco coriónico, entendiéndose como tal a la cavidad que queda dentro del citotrofoblasto y que contiene en su interior el disco embrionario, la cavidad amniótica y el amnios, el saco vitelino, el celoma y el mesodermo extraembrionario, así como el pedículo de fijación.

El corion surge durante la segunda semana del desarrollo, de forma simultánea durante la implantación del blastocisto en el endometrio uterino (**Capítulo 8**). Previo a la implantación, el blastocisto tiene la forma de una esfera hueca, en donde la cubierta de células que constituyen su pared recibe el nombre de *trofoblasto*, y en el interior se encuentra el disco embrionario bilaminar (epiblasto e hipoblasto) entre dos cavidades: la cavidad amniótica primitiva y la cavidad exocelómica.

Durante la implantación, el trofoblasto forma dos capas: la más externa recibe el nombre de *sincitiotrofoblasto* y la más

interna *citotrofoblasto*. Por dentro de esta última se están formando el amnios a partir del epiblasto y el endodermo extraembrionario a partir del hipoblasto, los cuales revisten por dentro a la cavidad amniótica y a la cavidad exocelómica, esta última transformándose así en el saco vitelino primario (**Figuras 8-1 y 8-2**). Conforme avanza el desarrollo, las células del endodermo extraembrionario se separan de esta capa, situándose entre ella y el trofoblasto para formar el mesodermo extraembrionario. Estas células del mesodermo extraembrionario proliferan rápidamente, dando lugar a una gruesa capa interpuesta entre el endodermo extraembrionario y el trofoblasto, pero al final de esta segunda semana el mesodermo extraembrionario comienza a separarse en dos capas: somática (adyacente a las células del trofoblasto) y esplácnica (adyacente a la membrana amniótica y a la pared del saco vitelino), y entre ellas queda un amplio espacio, el celoma extraembrionario o cavidad coriónica (**Capítulo 8**). Es justo en este momento cuando se puede decir que ha quedado conformada la membrana coriónica o corion, que por lo tanto estará constituida por el mesodermo extraembrionario somático, el citotrofoblasto y el sincitiotrofoblasto. La cavidad que queda por dentro del corion se designa como *cavidad coriónica*, y en el interior de ella quedarían el disco embrionario, la cavidad amniótica, el saco vitelino y el pedículo de fijación (**Figuras 8-1 y 12-7**).

Vellosidades coriónicas

Al final de la segunda semana, en la superficie externa del saco coriónico las células del citotrofoblasto proliferan formando cúmulos celulares que se proyectan hacia el sincitiotrofoblasto, denominados *vellosidades coriónicas* (**Figura 12-7**). Al principio estas vellosidades son escasas, pero rápidamente proliferan y para la cuarta o quinta semana cubren totalmente el saco coriónico, al cual le dan un aspecto como de un pequeño arbusto (**Figura 12-8**). Estas vellosidades coriónicas presentarán una serie de cambios durante su desarrollo y se pueden distinguir tres tipos:

- **Vellosidades coriónicas primarias.** Se forman por proliferación de las células del citotrofoblasto bajo la inducción del mesodermo extraembrionario somático.

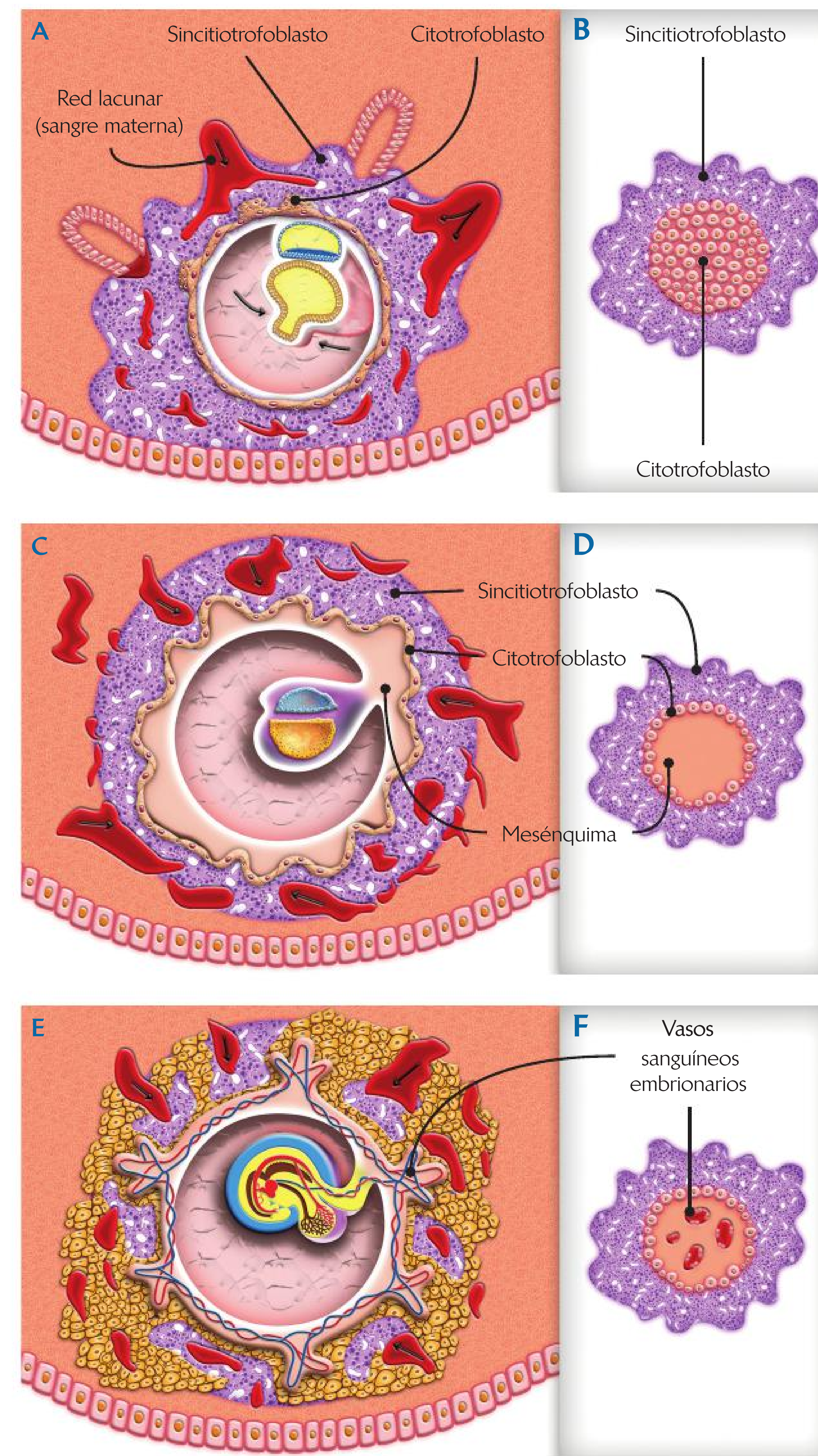


Figura 12-7. Esquema que muestra el desarrollo de las vellosidades coriónicas durante el proceso de implantación del embrión en el endometrio. **A.** Final de la segunda semana, en la que se están desarrollando las vellosidades coriónicas primarias, constituidas por sincitiotrofoblasto y citotrofoblasto. **B.** Corte transversal de una vellosidad coriónica primaria de la misma semana que "A", que muestra en el centro células del citotrofoblasto y en la periferia células del sincitiotrofoblasto. **C.** Inicio de la tercera semana, en la que se están desarrollando las vellosidades coriónicas secundarias; en su interior se ha introducido mesénquima. **D.** Corte transversal de una vellosidad coriónica secundaria de la misma semana que "C", que muestra ahora en el centro mesénquima, alrededor de este células del citotrofoblasto y en la parte periférica células del sincitiotrofoblasto. **E.** Final de la tercera semana, en la que se están formando las vellosidades coriónicas terciarias; en su interior ya se pueden ver vasos capilares incluidos en el mesénquima. **F.** Corte transversal de una vellosidad coriónica terciaria; nótese la presencia de los vasos capilares rodeados de mesénquima, citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto

Las vellosidades primarias están formadas únicamente por el citotrofoblasto cubierto por el sincitiotrofoblasto (Figura 12-7A).

- **Vellosidades coriónicas secundarias.** Surgen cuando en el interior de la vellosidad primaria aparece un centro de mesénquima que se origina del mesodermo extraembrionario; así, las vellosidades secundarias quedan formadas por este centro de mesénquima rodeado de las células del citotrofoblasto y por fuera, rodeando toda la vellosidad, el sincitiotrofoblasto (Figura 12-7B).
- **Vellosidades coriónicas terciarias.** Una vellosidad coriónica pasa de secundaria a terciaria cuando en su centro de mesénquima se forman los vasos sanguíneos coriónicos. Esto sucede al finalizar la tercera semana (Figura 12-7C).

Cuando en el interior de las vellosidades aparecen los vasos sanguíneos coriónicos, se establece el intercambio entre la sangre materna, situada en el interior de la red lacunar y que baña a las vellosidades, y la sangre del embrión, que circula por los vasos coriónicos.

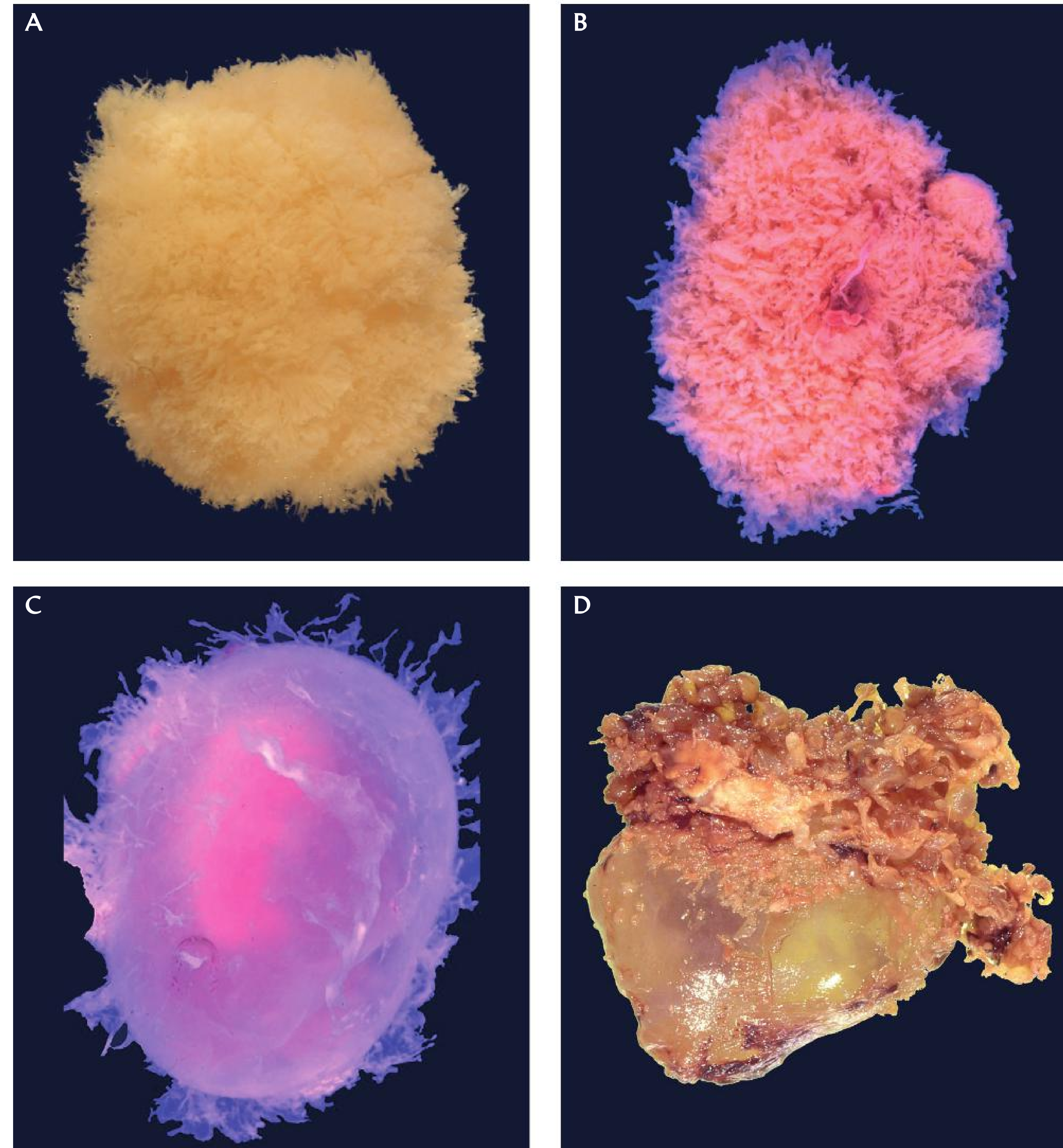


Figura 12-8. Fotografías que muestran el desarrollo de sacos coriónicos humanos. **A.** Quinta semana; se observa que las vellosidades recubren todo el saco coriónico. **B, C.** Sexta y séptima semanas, respectivamente, mostrando cómo van disminuyendo las vellosidades para formar el corion liso. **D.** Novena semana. Se observa que ya se han diferenciado el corion liso y el corion velloso

En la quinta semana, las vellosidades coriónicas recubren todo el corion (Figura 12-8A). Entre la quinta y la octava semana, las vellosidades terciarias recubren todo el saco coriónico, pero las que están en relación con la decidua capsular se comprimen, se reduce su riego y comienzan a degenerar formando un área desnuda avascular, el corion liso, leve o calvo (Figura 12-8B,C). Por el contrario, las vellosidades que están en relación con la decidua basal aumentan su número, se ramifican mucho y crecen, formando el corion velloso o frondoso, el cual finalmente constituye la porción fetal de la placenta. De la octava semana en adelante ya quedan perfectamente establecidos el corion liso y el corion velloso (Figura 12-8D).

Como consecuencia de la cada vez mayor producción de líquido amniótico, la cavidad amniótica aumenta su tamaño ocupando el espacio de la cavidad coriónica; hacia la octava o novena semana, el amnios contacta con el corion y se inicia la fusión entre ambas para formar la membrana amniocoriónica (Figura 12-1). Esta membrana, como resultado del continuo crecimiento del feto y el aumento del líquido amniótico, para la mitad de la gestación se une con la decidua capsular ocupando casi la totalidad de la cavidad uterina. Finalmente, la decidua capsular se desintegra, uniéndose la membrana amniocoriónica a la decidua parietal, y esta última membrana es la que se rompe durante el parto (rotura de la fuente) (Figura 12-9).

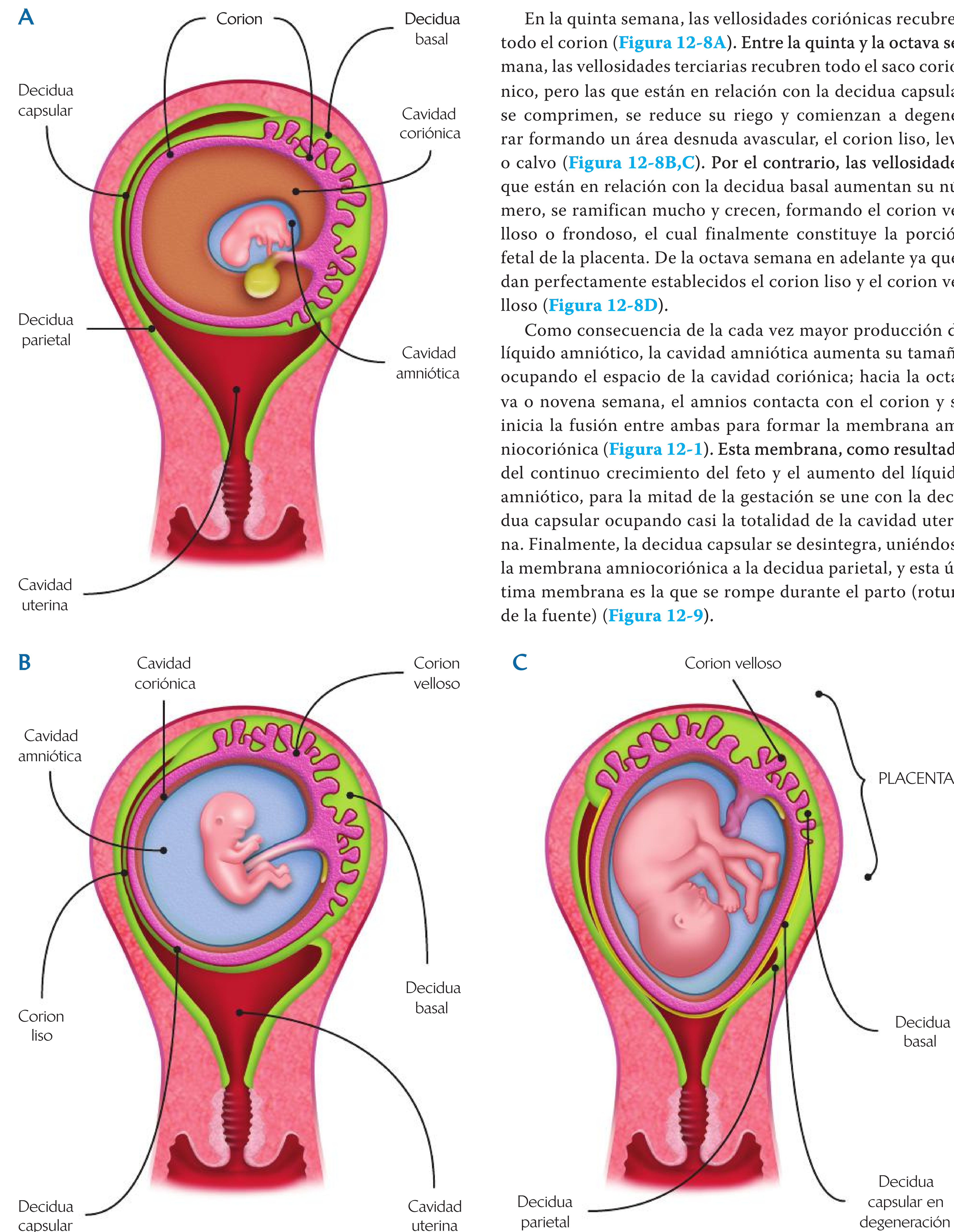


Figura 12-9. Esquema del feto en el interior del útero en el que se muestra el desarrollo de las membranas extraembrionarias, la decidua y la placenta. **A.** Semana 7. El saco coriónico se relaciona con la decidua basal y la decidua capsular, mientras que el resto del útero está recubierto por la decidua parietal; entre el corion y el amnios se localiza la cavidad coriónica. **B.** Semana 12. El corion frondoso está unido a la decidua basal y ambos constituyen la placenta; el corion liso está unido a la decidua capsular, y la cavidad coriónica ha disminuido su tamaño. **C.** Semana 20. La decidua capsular comienza a degenerar y contacta con la decidua parietal; la cavidad coriónica ha desaparecido, y el amnios y el corion se han unido; la cavidad uterina está completamente ocupada por el feto y sus anexos

PLACENTA

La *placenta* es el órgano que actúa como intermediario entre la madre y el embrión/feto mientras dura la gestación. Se desarrolla de los tejidos maternos y embrionarios. Sus funciones son el transporte de gases, nutrientes, productos de excreción, entre otros elementos, así como la síntesis y secreción de hormonas para el desarrollo del embrión/feto y también para la regulación del metabolismo materno propio del embarazo.

La placenta es el órgano encargado de realizar el intercambio principal entre la sangre materna y la del embrión/feto. La placenta tiene forma de disco, y al finalizar el embarazo su tamaño será de unos 20 cm de diámetro por 3 cm de grosor y un peso de entre 500 y 600 g (**Figura 12-10**). **Morfológicamente, la placenta tiene una cara materna y una cara fetal.** La cara materna de la placenta es la que está en contacto con el útero; su superficie es irregular debido a la presencia de una serie de elevaciones denominadas ***cotiledones*** **(de 15 a 20), cubiertas por una** delgada capa de decidua basal y separadas por surcos que se forman a partir de los tabiques deciduales (**Figuras 12-10C,D y 12-11**). **La cara fetal de la placenta, que es la que está hacia** el lado del feto, se caracteriza por que su superficie es lisa y está cubierta por el amnios, a través del cual se visualizan las ramificaciones de los vasos coriónicos que convergen hacia el cordón umbilical; en esta cara se inserta el cordón umbilical (**Figuras 12-10A,B y 12-11**).

Desde el punto de vista de su desarrollo, la placenta es un órgano formado por tejidos maternos y por tejidos fetales, y por ello se considera que la placenta tiene dos componentes: uno materno y otro fetal. El componente materno de la placenta se desarrolla a partir de la decidua y específicamente de la decidua basal, mientras que el componente fetal de la placenta se desarrolla del corion, específicamente del corion frondoso.

Decidua

Como ya se vio en el **Capítulo 8**, **la decidua corresponde a la** capa funcional del endometrio durante el embarazo y que se desprende del útero después del nacimiento. El endometrio

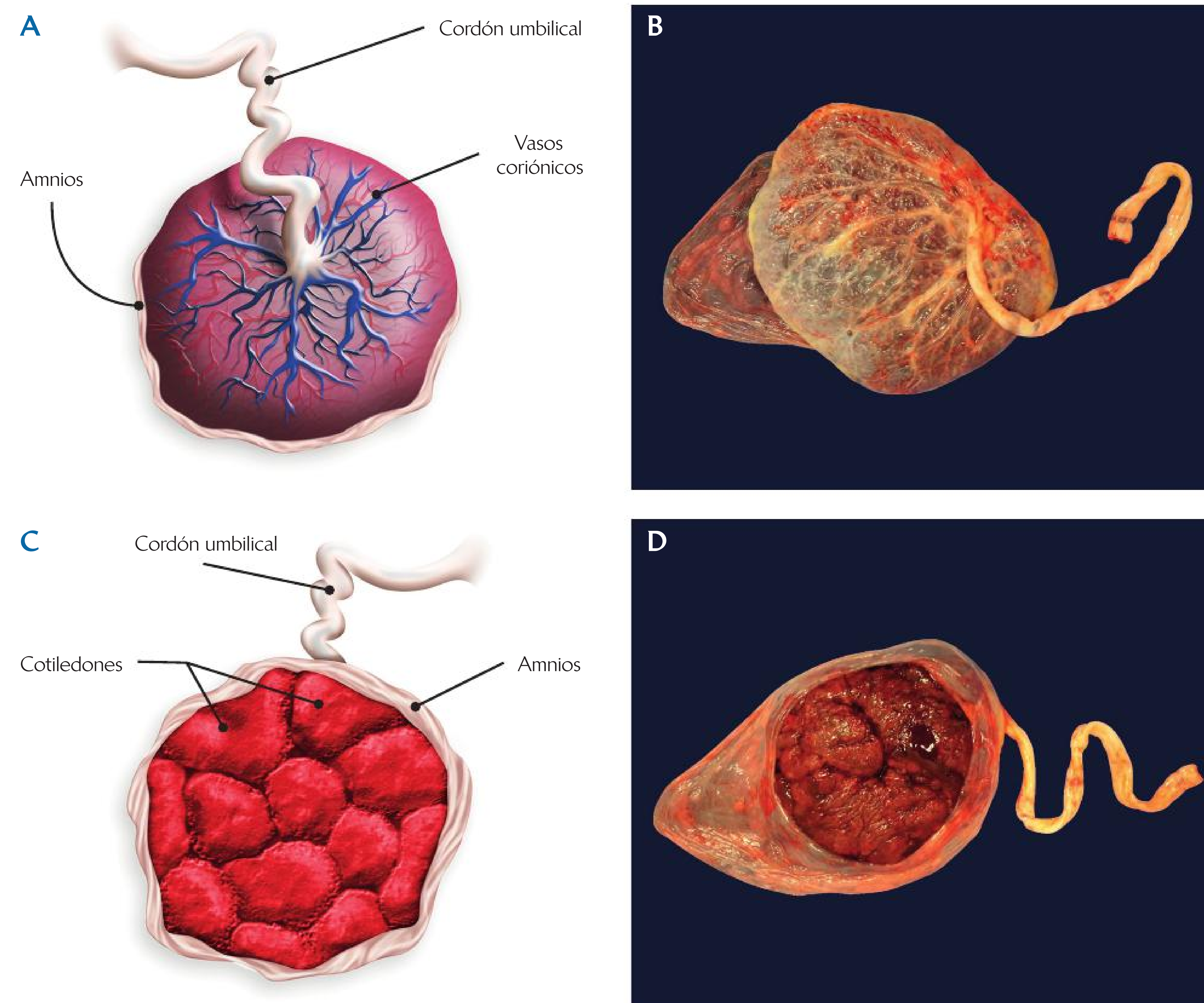


Figura 12-10. Esquemas y fotografías de la placenta. **A, B.** Cara fetal de la placenta donde se observan el cordón umbilical y los vasos coriónicos a través del amnios transparente. **C,D.** Cara materna de la placenta en la que se muestran los cotiledones

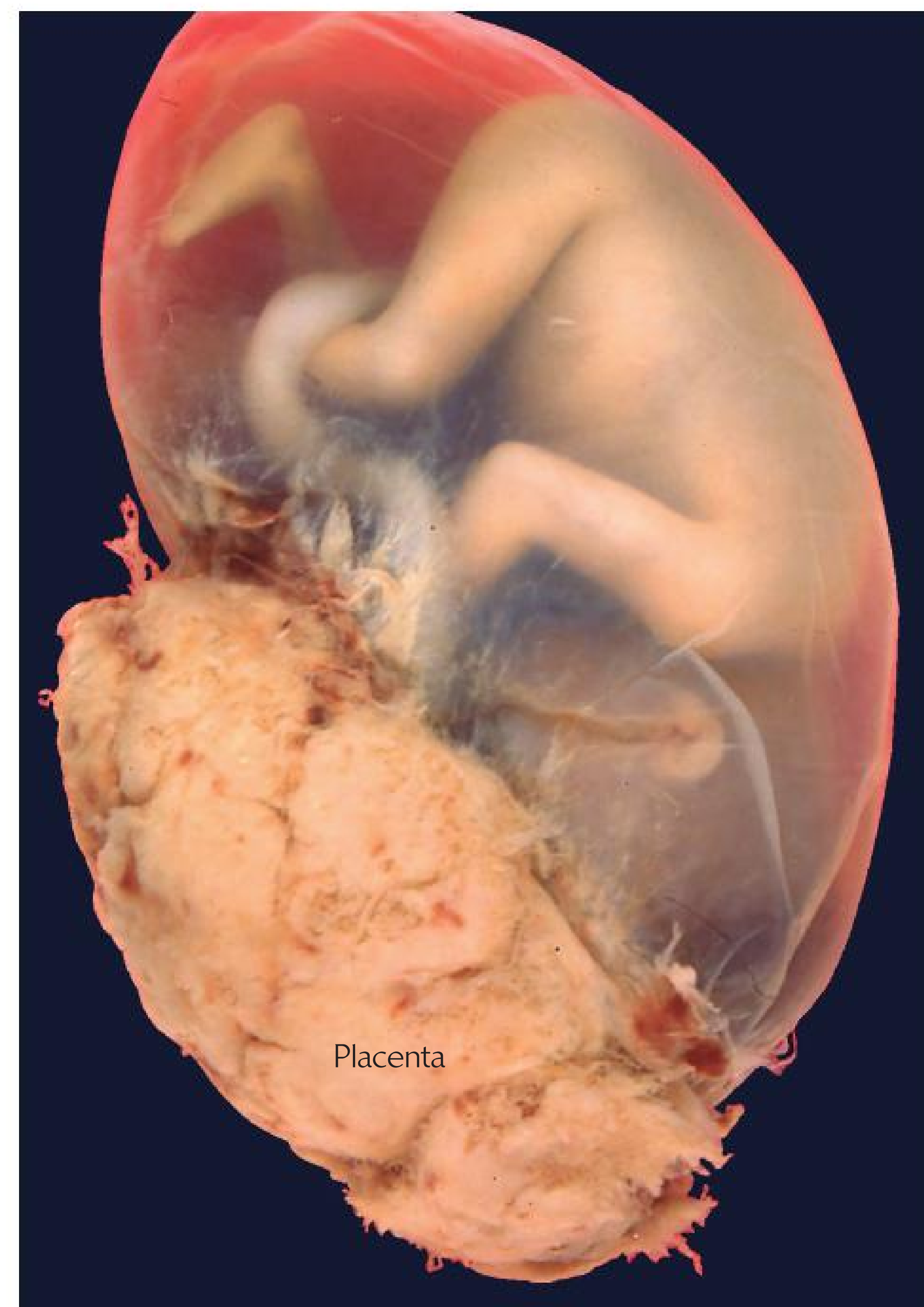


Figura 12-11. Fotografía de un feto del sexo masculino de 17 semanas en el interior de la membrana amniocoriónica. A un lado se observa la placenta

se transforma en decidua poco después de la implantación, y es por un cambio en las células del estroma del endometrio que aumentan de tamaño, porque acumulan glucógeno y lípidos. La reacción decidual se extiende por todo el endometrio y así se forma la decidua, que se divide en tres regiones (**Figura 12-9**): 1) **decidua basal**, que es la que está en la profundidad de la zona de la implantación, en relación con la pared uterina, y que queda en contacto con el corion frondoso para contribuir a la formación de la placenta; 2) decidua capsular, que cubre al embrión y está en contacto con el corion liso, y entre ambos forman el saco coriónico; y 3) decidua parietal, que es la decidua que no está ocupada por el embrión. Al final del primer trimestre de la gestación, la decidua capsular comienza a atrofiarse, y hacia la mitad de la gestación, por el crecimiento del feto, desaparece la cavidad uterina y los restos de decidua capsular y el corión se fusionan con la decidua parietal.

Desarrollo y estructura de la placenta

Como ya se señaló, la placenta se desarrolla del corion frondoso y de la decidua basal y tiene varias partes (**Figuras 12-12 y 12-13**):

- **Placa citotrofoblástica.** Es una capa de células del citotrofoblasto que está en contacto con la decidua basal y que se forma porque el citotrofoblasto penetra la capa del sincitiotrofoblasto, que inicialmente estaba unido a la decidua basal, y así el citotrofoblasto queda en contacto con la decidua basal.
- **Tabiques placentarios.** Surgen de la decidua basal y se proyectan hacia el interior de la placenta. Los tabiques placentarios dividen la placenta en porciones convexas llamadas *cotiledones*. Cada cotiledón contiene de dos a tres vellosidades.
- **Placa coriónica.** Constituye la superficie fetal de la placenta y está formada por el mesénquima originado del mesodermo extraembrionario, el citotrofoblasto y el sincitiotrofoblasto. Por la placa coriónica discurren los vasos coriónicos, que conectan los vasos umbilicales con los de las vellosidades coriónicas. A la placa coriónica se une el cordón umbilical.
- **Vellosidades coriónicas.** Las vellosidades coriónicas están formadas por el sincitiotrofoblasto que reviste al citotrofoblasto, y en su interior hay tejido conjuntivo que se origina del mesodermo somático extraembrionario. En el tejido conjuntivo se localizan los vasos fetales de las vellosidades. Es por esto que la placenta humana es hemocorial, ya que la sangre materna está separada de la fetal por los tejidos del corion. En el tejido conjuntivo están presentes macrófagos placentarios denominados *células de Hofbauer*, que se originan del embrión/feto y que lo protegen de infecciones maternas.

Hay dos tipos de vellosidades: las vellosidades de anclaje, que se fijan a la decidua basal, y las vellosidades flotantes, que están libres. Todas ellas se localizan en el interior de los espacios intervellosos, que están llenos de sangre materna. Los espacios intervellosos se originan de las redes lacunares que crecen y se fusionan (**Capítulo 8**).

Circulación placentaria

En la circulación placentaria contribuyen tanto la circulación fetal, para llevar la sangre del feto a los capilares de las vellosidades coriónicas, como la circulación materna, para renovar la sangre de los espacios intervellosos. La gran cantidad de vellosidades coriónicas que están presentes en la placenta proporciona una gran superficie en la que se intercambian los materiales entre las circulaciones fetal y materna. Estas dos circulaciones están separadas una de la otra por una delgada membrana o barrera placentaria. La placenta madura contiene aproximadamente 150 mL de sangre en los espacios intervellosos y se repone de tres a cuatro veces por minuto.

Circulación placentaria fetal

La sangre desoxigenada sale del feto a través de las arterias umbilicales (dos) hacia la placenta. En la unión del cordón umbilical con la placenta, estas arterias se ramifican convirtiéndose en las arterias coriónicas, que se sitúan en la placa coriónica y se distribuyen de manera radial por toda la placa coriónica, dando

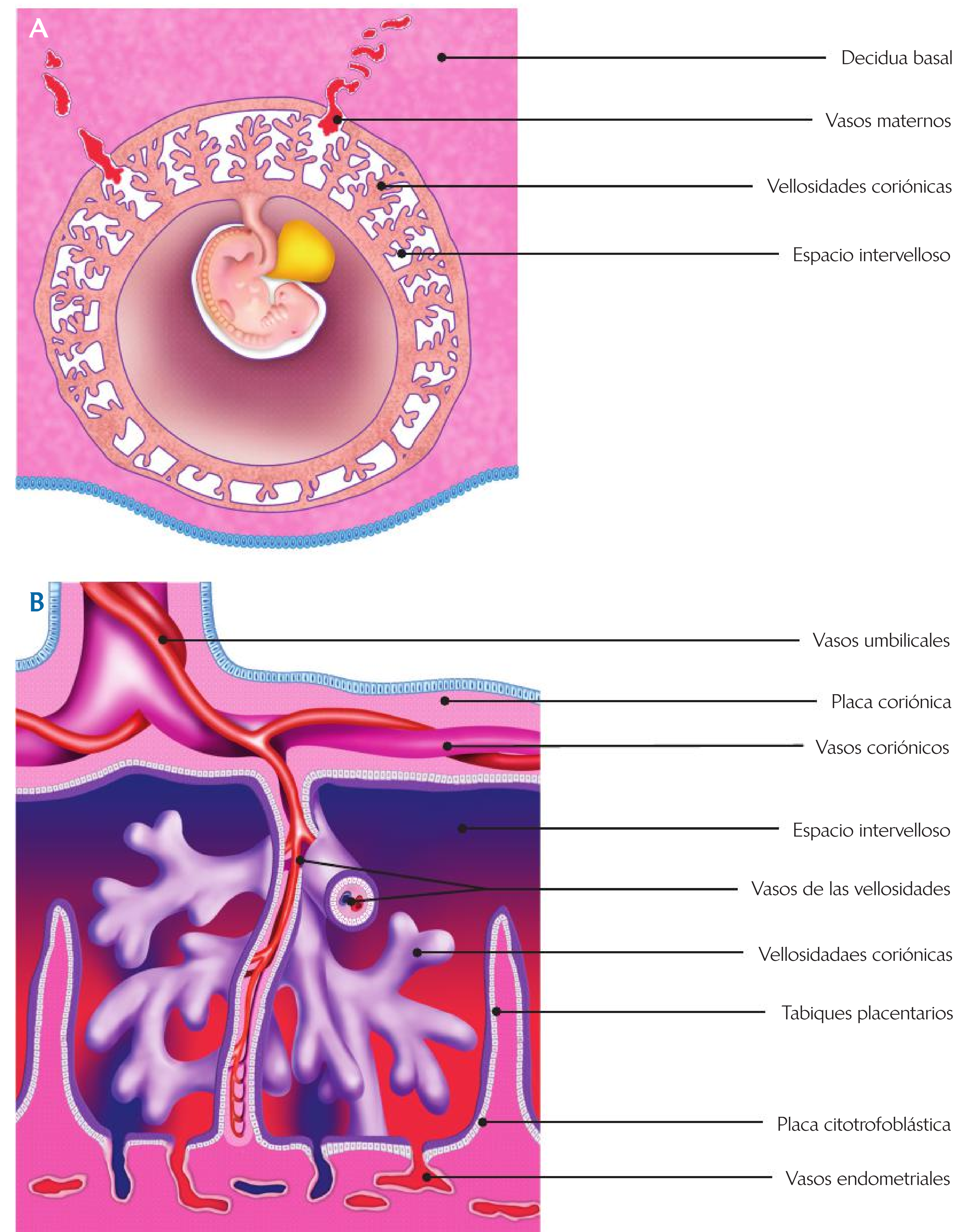


Figura 12-12. Esquema de la placenta. **A.** Embrión de 6 semanas implantado en el endometrio. Se muestran las vellosidades coriónicas, que están más desarrolladas en la superficie del corion que está implantado más profundamente y, por lo tanto, relacionado con la decidua parietal. **B.** Esquema de una laguna placentaria que muestra las vellosidades coriónicas flotantes y de anclaje, en el interior de un espacio intervelloso lleno de sangre materna. En la placa coriónica se ven los vasos coriónicos que llevan la sangre desde los vasos umbilicales a los de las vellosidades. La placa citotrofoblástica separa el corion de la decidua basal que se proyecta en el corion para formar los tabiques o septos placentarios

múltiples ramificaciones que penetran en las vellosidades coriónicas (Figuras 12-12 y 12-13). **Ya dentro de las vellosidades, las** arterias coriónicas se ramifican en una red capilar arteriovenosa **que permite que la sangre fetal llegue muy cerca de la sangre** materna, formando un área muy grande de intercambio entre ambos sistemas; a nivel de los capilares de las vellosidades, la sangre fetal hace el intercambio con la sangre materna. Una vez realizado el intercambio en el plexo capilar de las vellosidades, los capilares venosos confluyen formando las venas coriónicas que se dirigen hacia el cordón umbilical, en donde convergen y forman la vena umbilical (una), que transporta sangre ricamente oxigenada hacia el embrión/feto.

Por lo general no se mezclan la sangre fetal y la materna, pero en ocasiones pueden pasar pequeñas cantidades de sangre fetal hacia la circulación materna a través de pequeñas perforaciones que se forman en la membrana placentaria.

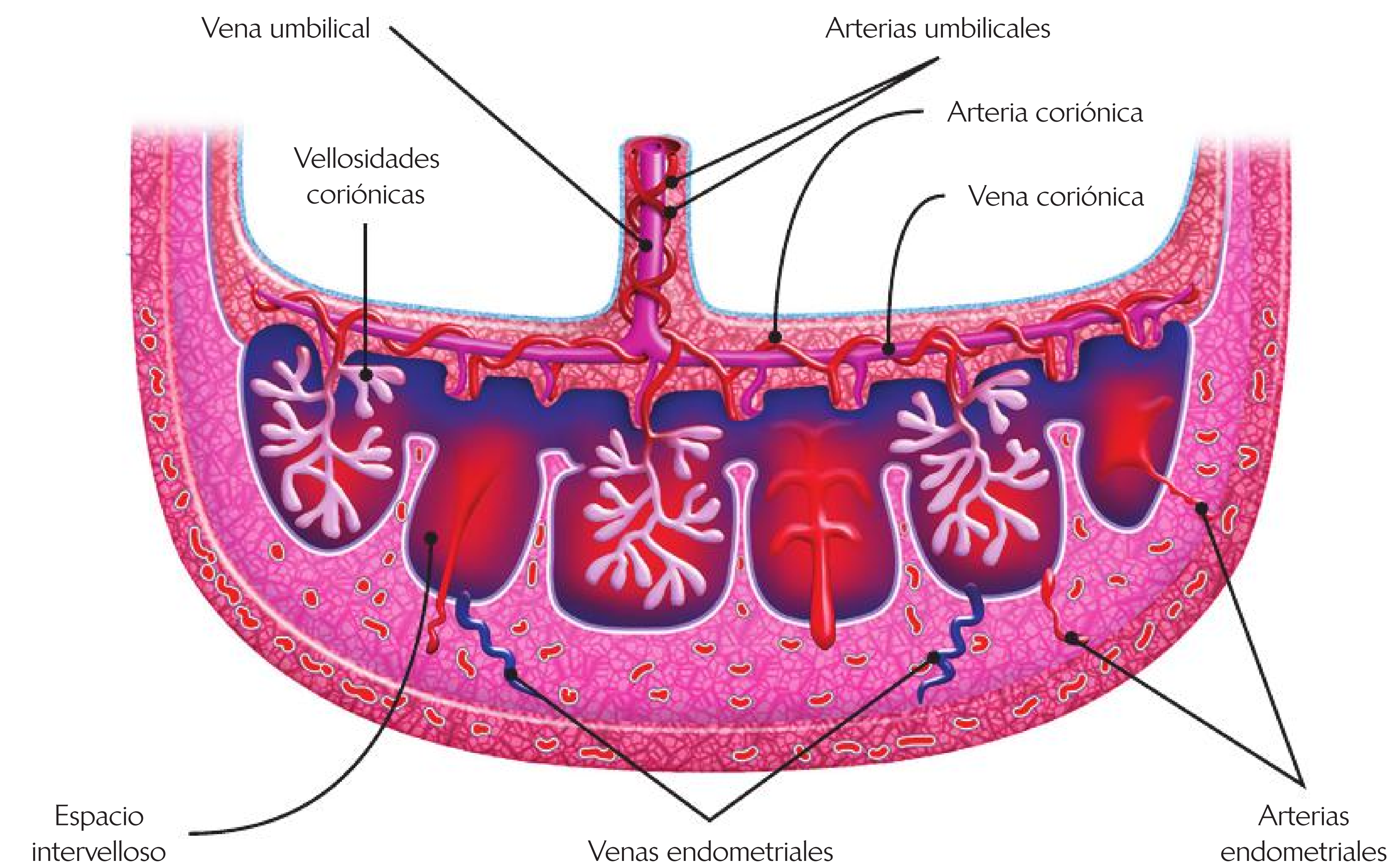


Figura 12-13. Esquema de una placenta de término en el que se muestra la circulación placentaria fetal y materna. La sangre fetal llega a la placenta por las arterias umbilicales que se bifurcan en la placa coriónica y drenan en las arterias coriónicas, las cuales a su vez drenan en los vasos de las vellosidades. Una vez que se ha realizado el intercambio con la sangre materna, la sangre fetal regresa por las venas coriónicas y de estas a la vena umbilical que retorna la sangre al feto. La sangre materna llega por las arterias endometriales al espacio intervelloso, y ahí rodea a las vellosidades para el intercambio con la sangre del feto que circula por el interior de estas. La sangre del espacio intervelloso regresa a la circulación materna a través de las venas endometriales

Circulación placentaria materna

La sangre materna entra al espacio intervelloso a través de las arterias endometriales espiraladas (de 80 a 100), que se localizan en la decidua basal. La sangre materna atraviesa la placa citotrofoblástica por pequeñas hendiduras y entra en el espacio intervelloso; el flujo de estas arterias es pulsátil, es decir, se inyecta periódicamente de acuerdo con la presión sistólica originada desde el corazón de la madre, lo que facilita su paso al espacio intervelloso que tiene una presión más baja (**Figura 12-13**). A medida que desciende la presión de inyección de la sangre en los espacios, el torrente sanguíneo fluye lentamente alrededor de las vellosidades, lo que permite el intercambio de gases y productos metabólicos con la sangre fetal a través de la membrana placentaria. Finalmente, la sangre regresa a las venas endometriales y a la circulación materna.

El espacio intervelloso de la placenta de término contiene aproximadamente 150 mL de sangre, que se cambia tres o cuatro veces por minuto. Si por alguna causa el flujo materno no baña adecuadamente las vellosidades coriónicas, no puede realizarse correctamente el intercambio gaseoso y metabólico hacia la circulación fetal, lo que produce hipoxia fetal y retraso del crecimiento, que puede incluso causar la muerte del feto.

Membrana placentaria

Es el conjunto de tejidos que separan la sangre materna de la fetal. Hasta la semana 20, la membrana placentaria está formada por el sincitiotrofoblasto, el citotrofoblasto, tejido conjuntivo de la vellosidad coriónica y endotelio de los capilares fetales. Dispersas entre las células del tejido conjuntivo se encuentran las células de Hofbauer, que funcionan como macrófagos fetales.

Después de la semana 20 se registran cambios en las vellosidades, ya que desaparecen las células del citotrofoblasto en amplias zonas de las vellosidades dejando solo placas delgadas de sincitiotrofoblasto, lo que permite que en esas áreas el sincitiotrofoblasto quede en contacto con el endotelio de los capilares fetales, formando la membrana placentaria o vasculosincitial, constituida por lo tanto por sincitiotrofoblasto y endotelio de los capilares fetales. El adelgazamiento de la membrana placentaria permite que la sangre materna de los espacios intervellosos quede muy cerca de la fetal de los capilares fetales, lo que aumenta la eficacia del intercambio.

Funciones de la placenta

Las funciones principales de la placenta son el intercambio o transporte de sustancias entre la sangre materna y la fetal, así como la síntesis de hormonas.

Transporte placentario

El transporte a través de la membrana placentaria se realiza por difusión simple (gases como O_2 o CO_2, agua, lípidos, urea),

difusión facilitada por proteínas transportadoras (glucosa), transporte activo a través de canales iónicos (K^+, Na^+, Cl^-) y pinocitosis mediada por receptores (proteínas).

Se transportan a través de la placenta:

- **Gases.** Los gases que se transportan por la placenta son el oxígeno (de la madre al feto) y el dióxido de carbono (del feto a la madre). El transporte de gases depende del flujo placentario, por lo que una alteración en la circulación placentaria hace que el feto sufra hipoxia fetal. También pueden transportarse otros gases nocivos para el feto, como los anestésicos inhalados, solventes, monóxido de carbono, entre otros.
- **Nutrientes.** Los principales nutrientes que se transportan de la madre al feto son agua, glucosa, aminoácidos, ácidos grasos (en pequeña cantidad) y vitaminas. También el calcio, magnesio, fósforo, yodo y otros elementos se intercambian por transporte activo. El agua y la glucosa materna pasan al feto por difusión simple con gran rapidez. En cambio, el colesterol, los triglicéridos, los fosfolípidos y los ácidos grasos libres no pasan o lo hacen solo en cantidades muy pequeñas. De las vitaminas, las hidrosolubles pasan con mayor rapidez que las liposolubles. El hierro se transporta unido a una proteína materna, la transferrina, que atraviesa la membrana placentaria y transporta el hierro al feto.
- **Electrolitos.** Los electrolitos, como Na^+, K^+ o Cl^-, se transportan muy activamente al feto, de forma que una alteración de los electrolitos maternos afecta el estado hidroelectrolítico del feto.
- **Hormonas.** Las hormonas tiroideas maternas se transportan al feto, y aunque lo hacen en cantidades pequeñas, son muy importantes para el desarrollo del sistema nervioso central en el primer trimestre del desarrollo. Las hormonas esteroideas cruzan la membrana placentaria con cierta facilidad por su naturaleza lipídica. Las hormonas proteicas no se movilizan en cantidades significativas y su transporte es específico, ya que está mediado por receptores. La insulina no se transporta sino hasta el final del embarazo, haciéndolo en cantidades mínimas.
- **Anticuerpos.** Los anticuerpos maternos atraviesan la membrana placentaria y le dan cierta inmunidad pasiva al feto. La inmunoglobulina G es la única que se transporta y protege al feto de enfermedades como la difteria y el sarampión, aunque no lo protege de todas las enfermedades infectocontagiosas, como la sífilis, la tosferina, la varicela, entre otras.
- **Productos de desecho.** Se transportan fácilmente del feto a la madre e incluyen la urea, el ácido úrico, la bilirrubina, entre otros.
- **Fármacos y drogas.** Los fármacos y drogas se transportan dependiendo de su naturaleza química. La mayoría de los fármacos y drogas atraviesan la membrana placentaria fácilmente por difusión simple. Otros fármacos, como los similares a los aminoácidos, se transportan con mayor dificultad, ya que requieren de proteínas transportadoras. Algunos fármacos y la mayoría de las drogas producen alteraciones dependiendo del momento del desarrollo, la dosis y la susceptibilidad del embrión/feto.
- **Sustancias tóxicas.** Se puede transportar un gran número de sustancias tóxicas, por ejemplo, metales pesados, pesticidas, solventes, alcohol, nicotina, monóxido de carbono, anestésicos, dióxido de sulfuro y ozono. Se ha demostrado que la mayoría de ellas son perjudiciales para el embrión/feto.
- **Agentes infecciosos.** No todos los microorganismos atraviesan la membrana placentaria. Los que lo logran pueden alterar el desarrollo del feto o llevarlo a la muerte. Los principales agentes que cruzan la membrana placentaria son el virus de la rubéola, virus de la inmunodeficiencia humana, citomegalovirus, herpes simple, varicela zóster, parvovirus B19, *Toxoplasma gondii* (toxoplasmosis), *Treponema pallidum* (sífilis) y *Mycobacterium tuberculosis* (tuberculosis).

Síntesis de hormonas

La placenta es un órgano endocrino, ya que el sincitiotrofoblasto específicamente sintetiza y secreta hormonas proteicas y esteroideas. Las hormonas que sintetiza y secreta la placenta son:

- **Gonadotropina coriónica humana (hCG, *human chorionic gonadotropin*).** Es una glucoproteína sintetizada por el sincitiotrofoblasto desde la segunda semana del desarrollo. Esta hormona mantiene el cuerpo lúteo del ovario para que siga sintetizando la progesterona y los estrógenos, imprescindibles para mantener el embarazo. La hCG alcanza su máxima concentración en la octava semana y luego va disminuyendo. Al final del tercer mes, la placenta secreta progesterona y estrógenos y el cuerpo lúteo ya no es imprescindible e involuciona.
- **Progesterona.** Es un esteroide que se sintetiza en la placenta durante todo el embarazo a partir del colesterol que proviene de la madre. Entre las semanas 9 y 12, la placenta reemplaza al cuerpo lúteo en la producción de la progesterona. La progesterona mantiene el desarrollo del endometrio e inhibe las contracciones del músculo liso del útero para impedir la expulsión prematura del feto.
- **Estrógenos.** Son esteroides que sintetiza la placenta; incluyen el estradiol, la estrona y el estriol. Para la síntesis de los estrógenos en la placenta se requiere la colaboración del feto, ya que se sintetizan a partir de la dihidroepiandrosterona que se produce en la corteza suprarrenal del feto. Los estrógenos aumentan el flujo sanguíneo en el útero y estimulan el crecimiento uterino y de las glándulas mamarias.
- **Lactógeno placentario (hPL, *human placental lactogen*) o somatomamotropina coriónica humana.** Es un polipéptido que se sintetiza desde el inicio del desarrollo embrionario hasta el final del embarazo. Su estructura es similar a la de la somatotropina u hormona del crecimiento. Su función es estimular el crecimiento de la placenta y el desarrollo de las glándulas mamarias, así como modificar el metabolismo de la madre durante el embarazo para asegurar el aporte de energía al feto. Produce en la madre un aumento de la resistencia al efecto de la insulina, por lo que se incrementan sus concentraciones sanguíneas de glucosa

y se registra una disminución de la captación de esta por el organismo de la madre, lo que causa una mayor disponibilidad de glucosa para la nutrición del feto. También el hPL induce lipólisis con la liberación de ácidos grasos. Mediante este mecanismo se sustituyen los ácidos grasos en lugar de la glucosa como combustible para la madre, y así el feto puede captar con libertad la glucosa. Otra función para asegurar el buen desarrollo del feto es facilitar el transporte de aminoácidos a través de la placenta.

- **Corticotropina coriónica.** Es una hormona proteica que se secreta en la placenta y cuya estructura es semejante a la de la hormona adrenocorticotropa hipofisaria. No se sabe muy bien cuál es su función, pero se piensa que contribuye en la regulación de las concentraciones de glucocorticoides, que a su vez regulan el metabolismo materno.
- **Tirotropina coriónica.** Es una glucoproteína semejante a la hormona tirotropina hipofisaria, y aunque no tiene la potencia de esta, también estimula la secreción de las hormonas tiroideas maternas para regular su metabolismo.

Implantación de la placenta

En cuanto al lugar de implantación de la placenta, este queda determinado en el transcurso de la segunda semana del desarrollo. En la mayoría de las gestaciones, la placenta se implanta en la capa funcional del endometrio, en la mitad superior del cuerpo del útero, situación que le deja suficiente espacio dentro del útero para el crecimiento fetal y no interfiere con la salida del feto en el momento del parto. Esta situación puede alterarse y producir importantes complicaciones durante el embarazo y el parto, que elevan de forma importante la morbilidad y mortalidad materno-infantil (**Alteraciones de la placenta**).

ALTERACIONES DE LA PLACENTA

Placenta previa

Situación en la que la placenta se inserta en la parte inferior del útero cubriendo el orificio cervical interno de forma total (placenta previa total) (**Figura 12-14A**) o parcial (placenta previa parcial) (**Figura 12-14B**), o quedando muy cerca de él (placenta previa marginal). Su frecuencia es del 0.5% y se produce por una implantación anómala del blastocisto (**Capítulo 8**). La placenta previa es una de las principales causas de hemorragia antes del parto y suele impedir la salida del feto a través del canal del parto por obstrucción. La hemorragia se presenta cuando al final del embarazo el istmo del útero se dilata, y la placenta, como está insertada a este nivel, se desgarra produciéndose el sangrado. Casi todas las mujeres con placenta previa requieren una cesárea, ya que si la placenta cubre todo o parte del cuello uterino, un parto vaginal puede causar un sangrado intenso, lo que puede ser mortal para la madre y el bebé.

Placenta acreta, increta y percreta

Estas anomalías se refieren a la invasión o penetración de una parte o la totalidad de la placenta más allá de la superficie del endometrio (**Figura 12-15**). La placenta *acreta* penetra hasta la superficie interna del miometrio y es la más frecuente de todas,

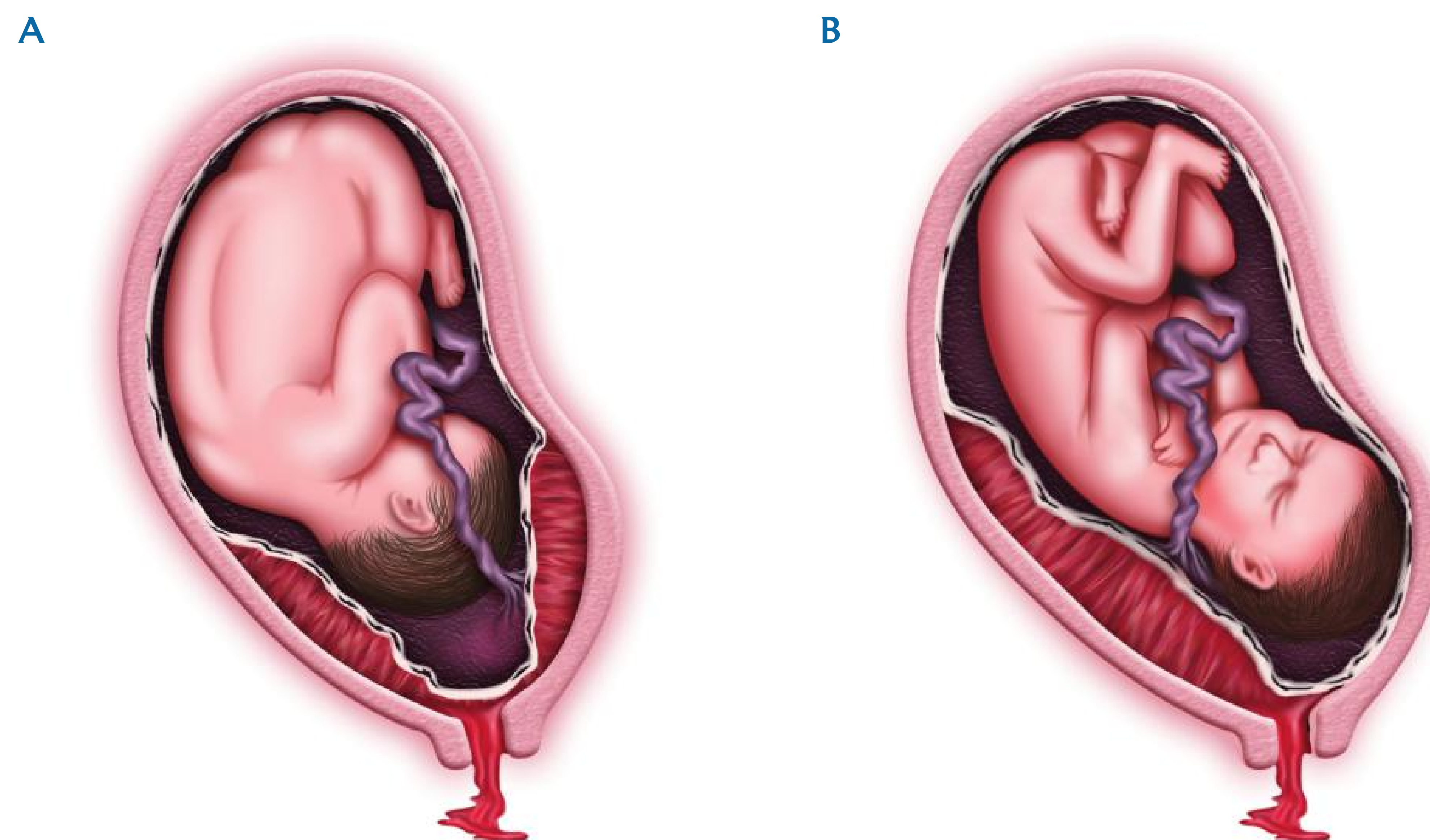


Figura 12-14. Implantación baja de la placenta (placenta previa). A. Placenta previa total que cubre íntegramente el orificio cervical interno. B. Placenta previa parcial que cubre solo parte del orificio cervical interno

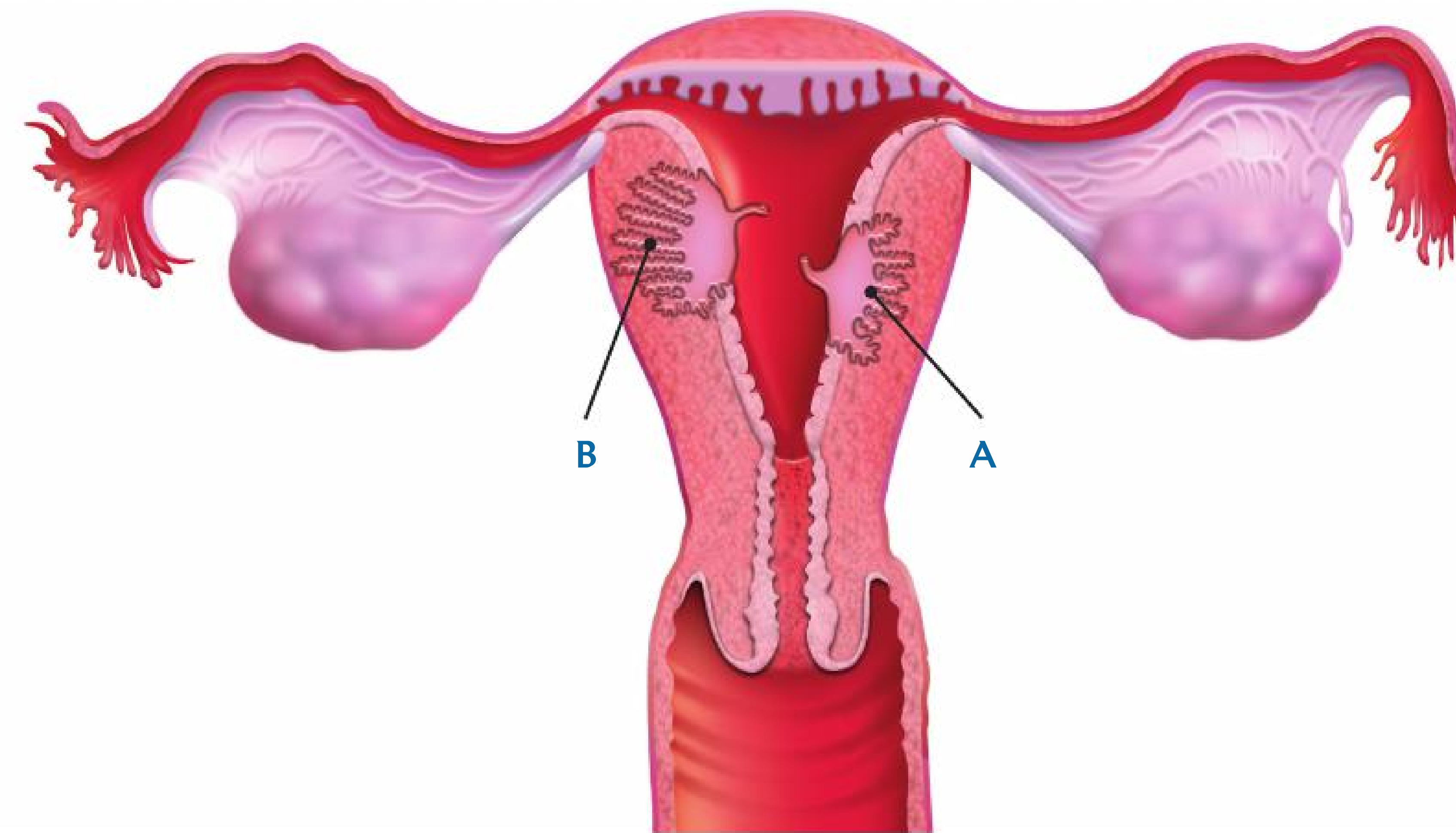


Figura 12-15. Esquema de alteraciones en la implantación placentaria producidas por el fracaso en la reacción decidual que controla el proceso de implantación. **A.** Placenta acreta. **B.** Placenta increta

la *increta* penetra todo el miometrio y la *percreta* llega hasta la superficie externa del útero (serosa), pudiendo incluso invadir estructuras anatómicas vecinas como vejiga, uréteres, recto, entre otras. La incidencia de estas anomalías es de aproximadamente 1 en cada 2500 embarazos. Su etiología se desconoce, pero se ha visto que está relacionada con la placenta previa y nacimientos anteriores por cesárea. El riesgo para el feto es el parto prematuro, mientras que para la madre es el sangrado debido a que la placenta no se desprende. En caso de que la placenta no se desprenda, se tiene que extirpar quirúrgicamente o incluso hacer una histerectomía.

Enfermedad trofoblástica gestacional

Agrupa diferentes entidades patológicas interrelacionadas que se caracterizan por la proliferación del tejido trofoblástico, con diferente tendencia a la invasión local y a la metástasis. Su denominador común es la hipersecreción de la gonadotropina coriónica humana, que sirve como marcador para hacer el diagnóstico. Se clasifican en dos grupos: la mola hidatiforme y los tumores trofoblásticos gestacionales.

La mola hidatiforme se caracteriza por la hiperplasia del trofoblasto y el edema de las vellosidades coriónicas, que forman bandas o cúmulos de vesículas que le confieren el aspecto de "racimos de uvas" (**Figura 12-16**). Se presentan dos tipos de molas: la completa y la parcial. En la mola hidatiforme *completa*, todas o la mayor parte de las vellosidades se encuentran edematosas, con hiperplasia difusa del trofoblasto; además, no se aprecian partes fetales y su cariotipo es 46,XX o 46,XY, y todos los cromosomas son de origen paterno. Es la precursora más frecuente de coriocarcinomas. La mola hidatiforme *parcial* es la más frecuente y presenta algunas vellosidades edematosas mientras otras muestran mínimas alteraciones, la proliferación trofoblástica es focal, hay desarrollo de embrión o feto generalmente malformado, su cariotipo es triploide (69,XXY, 69,XXX o 69,XYY) y los cromosomas son de origen paterno y materno. La importancia del diagnóstico de la mola radica en que es una complicación del embarazo que aparece en 1 de cada 1000 o 2000 gestaciones, y entre el 80 y 90% de las molas después de su evacuación continúan siendo benignas, pero un 10% evolucionan a tumores trofoblásticos gestacionales.

Los tumores trofoblásticos gestacionales pueden proceder no solo de la mola hidatiforme, sino también después de cualquier suceso gestacional, como aborto, gestaciones ectópicas o embarazo de término. Los tumores comprenden la mola invasiva, el coriocarcinoma y el tumor trofoblástico del lecho placentario. La mola invasiva se produce por la invasión del miometrio o de sus vasos por células del citotrofoblasto o del sincitiotrofoblasto; este proceso se distingue porque persisten las vellosidades placentarias que no se observan en los otros tipos de tumores trofoblásticos. El coriocarcinoma es la proliferación atípica del citotrofoblasto y del sincitiotrofoblasto sin la presencia del estroma. El tumor trofoblástico del lecho placentario se origina del

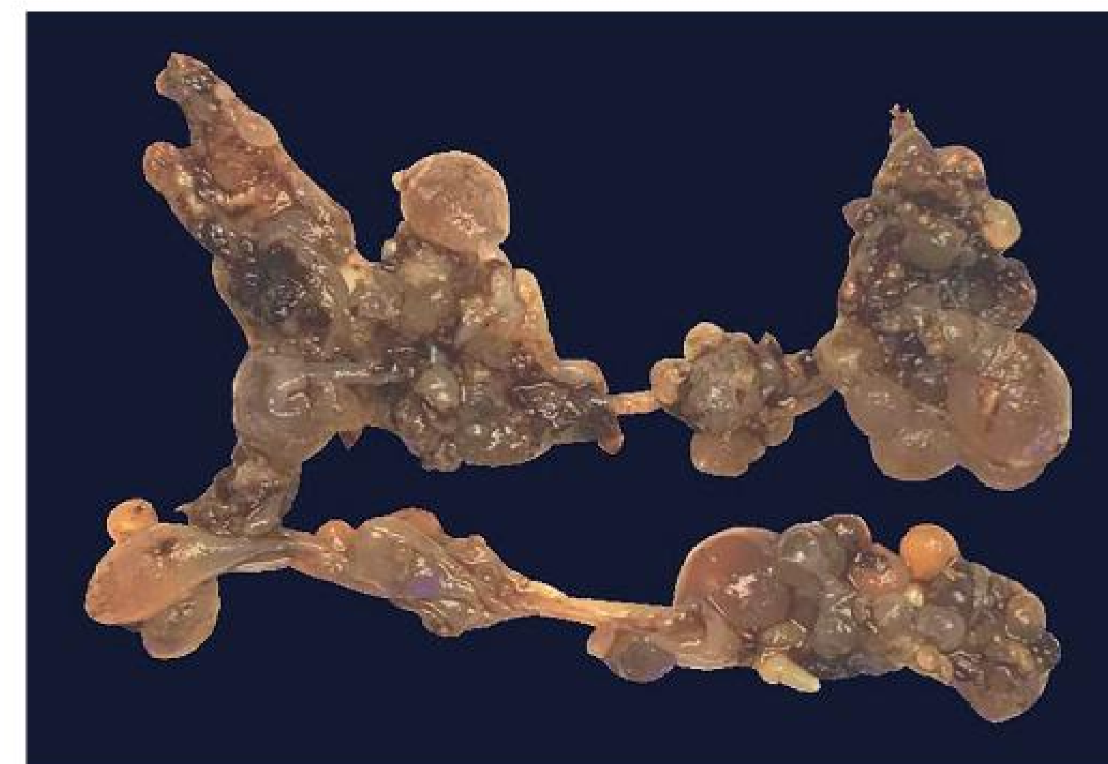


Figura 12-16. Fotografía de un caso de mola hidatiforme. Obsérvense las vellosidades edematosas y las vesículas que semejan "racimos de uvas"

trofoblasto de la zona de implantación, y está constituido principalmente por citotrofoblasto y unas cuantas células del sincitiotrofoblasato, lo que lo diferencia del coriocarcinoma. Infiltra la decidua, el miometrio y las arteriolas espiraladas. Estos tumores pueden dar metástasis y presentan secreción anormalmente elevada y prolongada de gonadotropina coriónica humana más de 6 semanas después de concluir la gestación, dato que sirve como indicador para hacer el diagnóstico y para conocer la evolución de la enfermedad.

CORDÓN UMBILICAL

El cordón umbilical es una estructura tubular que une al embrión o feto con la placenta. En su interior se localizan los vasos umbilicales que llevan la sangre del feto a la placenta y viceversa.

El cordón umbilical es una estructura tubular alargada que une al feto con la placenta (**Figura 12-17A**). Se desarrolla a partir del pedículo de fijación, que incluye a la alantoides y el tallo vitelino (este último hasta el inicio del período fetal), al quedar atrapadas todas estas estructuras por el amnios durante el proceso de plegamiento del embrión en la cuarta semana. El pedículo de fijación se estrecha en su base y se alarga para formar el cordón umbilical que aloja los vasos umbilicales: dos arterias umbilicales, que llevan la sangre del embrión/feto a la placenta, y una vena umbilical, que regresa la sangre de nuevo al embrión/feto (**Figura 12-17B,C**). Los vasos umbilicales, que se desarrollan del mesodermo de la alantoides, están rodeados por un tejido conjuntivo muy laxo o mucoide que se denomina *gelatina de Wharton*. El amnios recubre el tejido conjuntivo y forma la cubierta externa del cordón.

Al final de la gestación, el cordón umbilical mide 30-80 cm de largo y 1-2 cm de diámetro. Los vasos umbilicales son más largos que el cordón, por lo que suelen doblarse o retorcerse adoptando una forma espiralada o de tirabuzón. Las alteraciones del cordón umbilical son variadas y algunas no tienen mayor repercusión para la madre y el feto (**Alteraciones del cordón umbilical**).

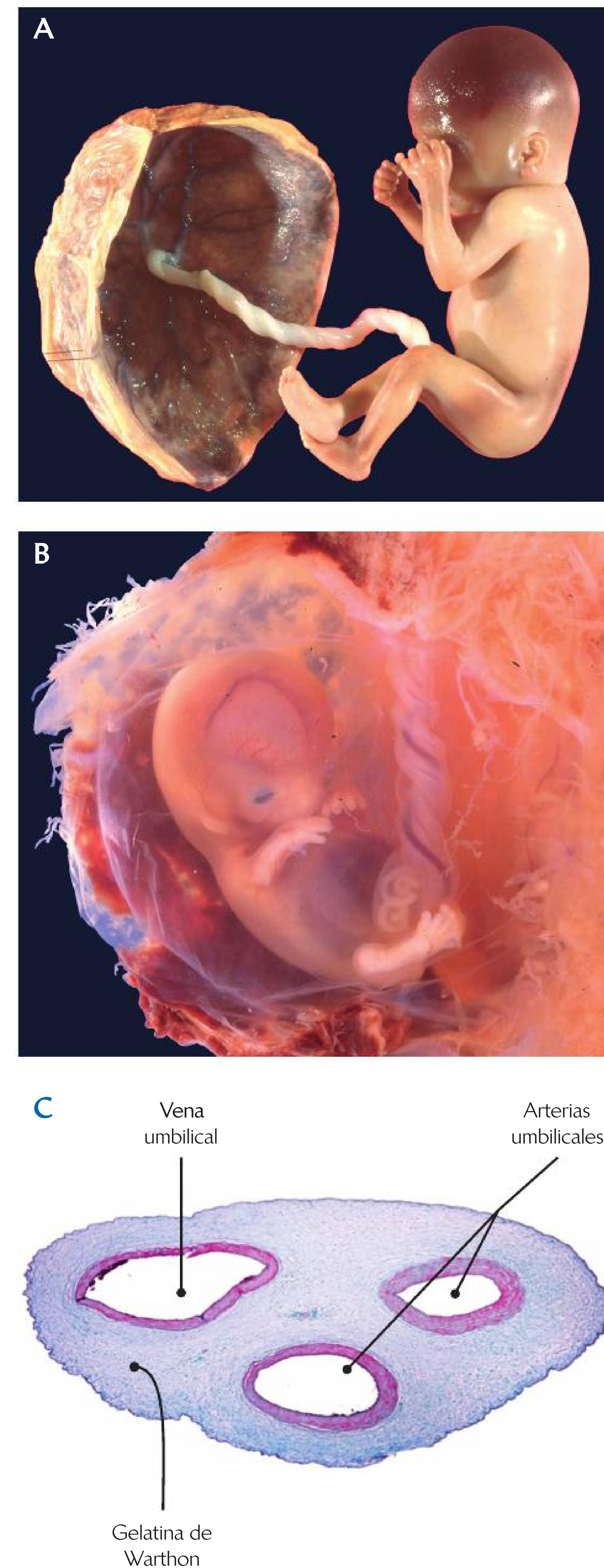


Figura 12-17. A. Feto de 17 semanas. El cordón umbilical une al feto con la placenta. **B.** Embrión de 8 semanas que se observa en el interior del saco amniótico unido al corion por su cordón umbilical. Se advierten los vasos umbilicales en su interior con su característico trayecto helicoidal. **C.** Corte histológico transversal del cordón umbilical en el que se observan los vasos umbilicales rodeados por la gelatina de Wharton

! ALTERACIONES DEL CORDÓN UMBILICAL

Arteria umbilical única

Consiste en la ausencia de una de las arterias umbilicales, de forma que el cordón umbilical presenta solo dos vasos: una vena y una arteria (**Figura 12-18**). La arteria umbilical única tiene una incidencia del 0.5-0.7% de todos los embarazos, y lo más frecuente es que falte la izquierda. Aproximadamente el 40% de los casos no tienen otra malformación asociada, aunque se puede presentar retraso en el crecimiento intrauterino. Entre un 30 y 60% de los recién nacidos con una sola arteria tienen alteraciones estructurales asociadas; las más frecuentes

son las del aparato genitourinario, y le siguen las de los miembros, las gastrointestinales, las cardiovasculares y las del sistema nervioso central, que son las menos frecuentes. También entre el 10 y 19% tienen cromosomopatías y las más frecuentes son las trisomías 18 y 13.

Cordón corto

Un cordón umbilical muy corto (menor de 30 cm) puede impedir el descenso del bebé por el canal de parto. En ocasiones el cordón corto se puede asociar con anomalías del desarrollo de estructuras mayores, particularmente con defectos de la pared abdominal, defectos del sistema nervioso central y bandas amnióticas (**Figura 12-19A**). A esto se le denomina *síndrome del cordón umbilical corto* y su incidencia es de 0.4 por cada 1 000 casos.

Cordón largo

Un cordón largo no se relaciona con defectos (**Figura 12-19B**), pero por su mayor longitud existe más riesgo de que se formen nudos verdaderos, se prolapse o se enrolle alrededor de distintas partes del cuerpo del bebé, produciendo sufrimiento fetal antes o durante el trabajo de parto.

Nudos del cordón

Los movimientos que el bebé realiza dentro de la cavidad uterina pueden dar lugar a la formación de nudos en el cordón. No es frecuente que un nudo llegue a apretarse tanto que el bebé no reciba el oxígeno y los nutrientes. A veces los nudos pueden ser falsos, es decir, por la formación de vasos muy tortuosos que no presentan complicaciones. Cuando los nudos son reales, pueden ajustarse durante el parto y evitar el paso del oxígeno. En esta situación, el médico evaluará si realiza una cesárea o permite el parto vaginal.

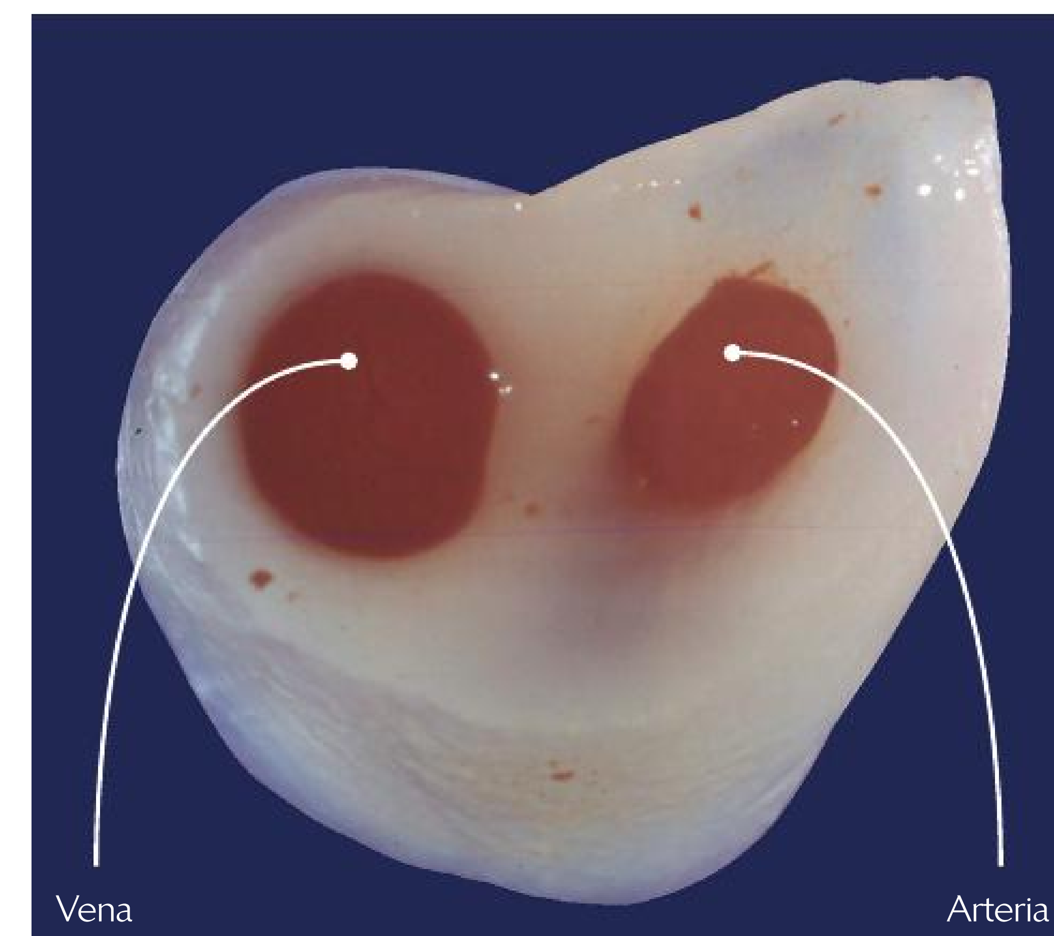


Figura 12-18. Fotografía de un corte transversal de cordón umbilical en el que se puede observar que solo hay dos vasos: una arteria y una vena

Circular del cordón

Se denomina así a las vueltas que el cordón pueda dar alrededor del cuello del bebé o en otras partes de su cuerpo (**Figura 12-20**). Si la circular está muy ajustada, puede comprimir el cordón, disminuir el flujo de sus vasos y producir la muerte del feto; sin embargo, entre el 20 y 40% de los niños nacen con una circular del cordón, un hecho que puede ocurrir antes o durante el parto y que

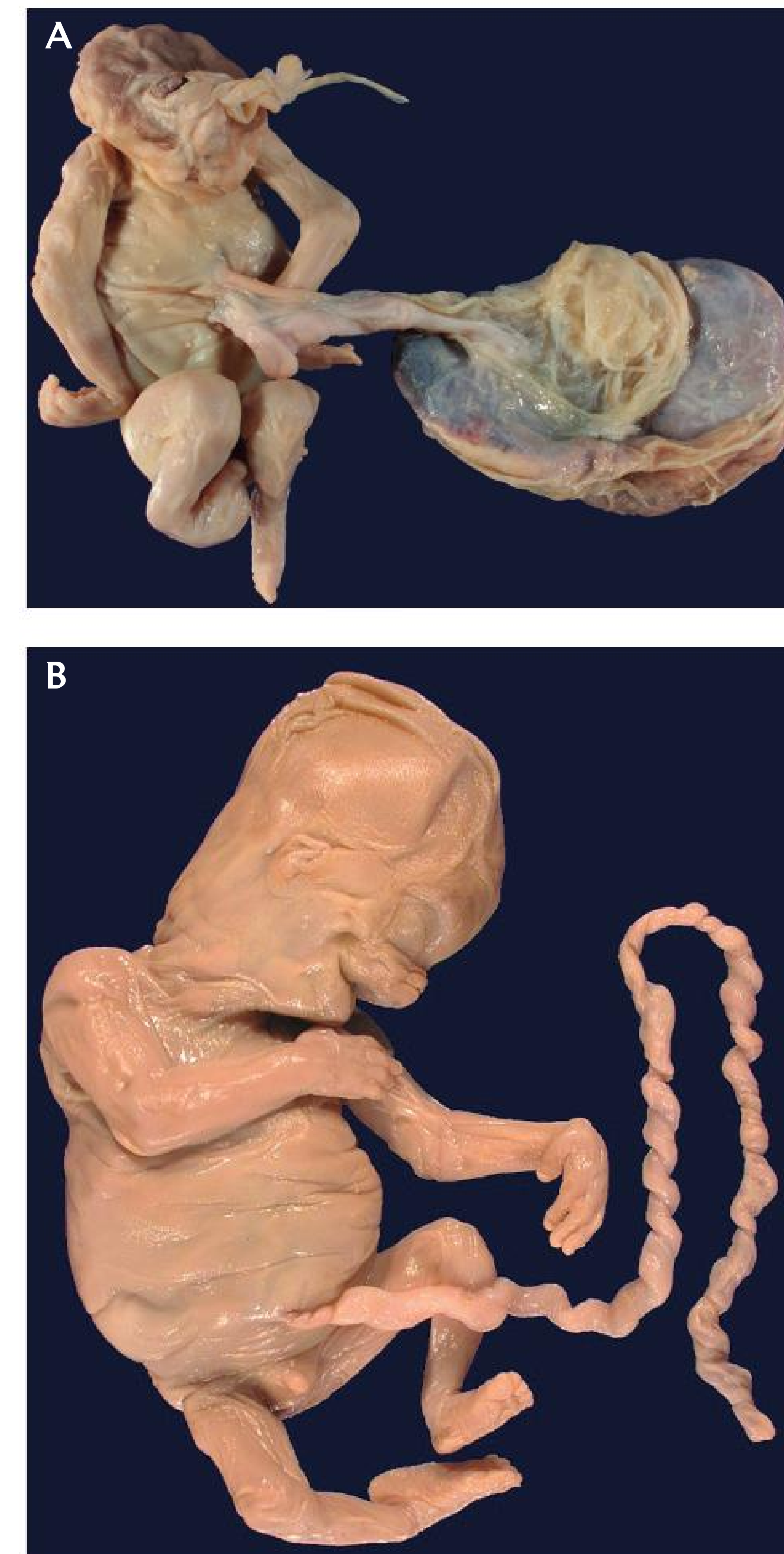


Figura 12-19. Fotografías de fetos con alteración de su cordón umbilical. **A.** Cordón umbilical corto en un feto de 19 semanas del sexo masculino, que presentaba además síndrome de bridas amnióticas. **B.** Cordón umbilical largo en un feto de 15 semanas del sexo masculino; nótese lo largo y delgado del cordón umbilical y cómo está también hiperenrrollado

no tiene relevancia mientras que la circular no se encuentre tan ajustada como para comprimir el cordón y comprometer el flujo.

Prolapso del cordón

Esta complicación muy poco frecuente se presenta cuando el cordón se desplaza por la cavidad vaginal antes de que se produzca el nacimiento del bebé. En esta situación, el cordón sufre una compresión y el bebé puede dejar de recibir sangre. En estos casos es indispensable que el bebé nazca inmediatamente, en general a través de una cesárea. Esta alteración se produce con mayor frecuencia en partos prematuros, cuando el bebé está en posición de nalgas o cuando las membranas se rompen por una intervención obstétrica.

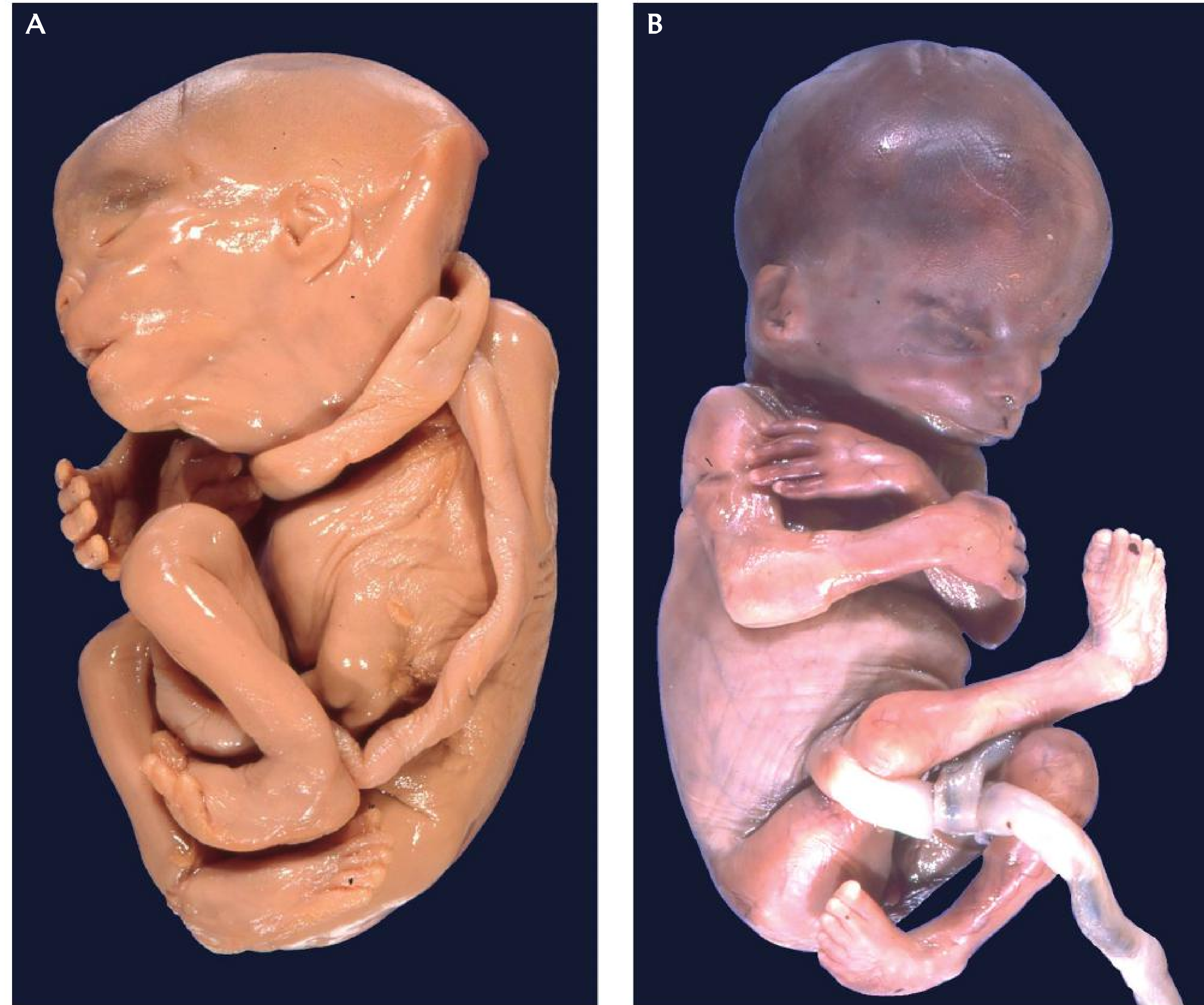


Figura 12-20. Fotografías de fetos con alteraciones del cordón umbilical. **A.** Feto del sexo femenino de 14 semanas en el que se muestra una circular del cordón alrededor del cuello. **B.** Feto del sexo femenino de 14 semanas que exhibe cómo el cordón se enredó en su muslo derecho y formó un nudo verdadero

RESUMEN

- Los anexos embrionarios se forman a partir del cigoto, pero no son parte del cuerpo del embrión o feto, y sirven de interfase entre la madre y el hijo.
- El *amnios* es un saco lleno de líquido, el líquido amniótico, en cuyo interior se desarrolla el embrión/feto. Se origina del epiblasto, protege al concepto y permite su crecimiento simétrico y el movimiento libre.
- El *saco vitelino* es una bolsa situada bajo la superficie ventral del embrión. Se origina del hipoblasto y desaparece durante la gestación. En él se desarrollan las primeras células sanguíneas del embrión, las células germinales primordiales, y contribuye a la formación del intestino.
- La alantoides es una evaginación del saco vitelino. Queda incluida en el pedículo de fijación y su mesodermo contribuye a la formación de los vasos umbilicales. La alantoides también ayuda a la formación de la vejiga y del uraco.
- El corion forma un saco que está en contacto con los tejidos maternos y que rodea al embrión y a las otras membranas extraembrionarias. Está formado por el sincitiotrofoblasto, el citotrofoblasto y el mesodermo extraembrionario. En él se forman las vellosidades coriónicas para el intercambio entre la madre y el embrión/feto.
- La placenta es un órgano en forma de disco que se desarrolla del corion (tejido embrionario) y de la decidua (tejido materno). La placenta regula el intercambio entre la madre y el embrión/feto para el buen desarrollo de este. Asimismo, la placenta produce hormonas que regulan la secreción de otras hormonas y el metabolismo de la madre para asegurar la gestación, la futura lactancia y el crecimiento del embrión/feto.
- El cordón umbilical une la placenta al feto y se desarrolla del pedículo de fijación. En su interior se localizan los vasos umbilicales: dos arterias (que llevan la sangre del embrión/feto a la placenta) y una vena (que regresa la sangre de la placenta al embrión/feto).

AUTOEVALUACIÓN

Visita el sitio web complementario para resolver las siguientes preguntas:

( ) 1. Es una función del líquido amniótico:
a. Mantener el pH fetal
b. Mantener el equilibrio hídrico fetal
c. Permitir movilidad al feto
d. Producir nutrientes para el feto

( ) 2. Son características de la placenta:
a. Estar formada por el corion liso y la decidua capsular
b. Las vellosidades primarias contienen vasos sanguíneos
c. Las invaginaciones del corion forman los tabiques placentarios
d. La sangre materna está en contacto con el sincitiotrofoblasto

( ) 3. El saco vitelino se caracteriza por:
a. Almacenar nutrientes para la nutrición del feto
b. Contribuir a la formación del aparato urinario
c. Provenir del endodermo embrionario
d. Ser el primer centro hematopoyético

( ) 4. Contienen sangre oxigenada fetal:
a. Arterias umbilicales
b. Arterias de las vellosidades
c. Venas coriónicas
d. Espacios intervellosos

( ) 5. Es un elemento que NO forma parte de la membrana placentaria:
a. Sincitiotrofoblasto
b. Endotelio de los capilares fetales
c. Endotelio de los capilares maternos
d. Citotrofoblasto

( ) 6. Es una característica del cordón umbilical:
a. Tiene dos arterias y una vena
b. Contiene asas intestinales a las 20 semanas
c. Longitud promedio de 30 cm
d. Está revestido por el saco vitelino

( ) 7. Anomalía de la placenta que produce una elevación de la gonadotropina coriónica humana:
a. Placenta *succenturiata*
b. Mola hidatiforme
c. Acretismo placentario
d. Envejecimiento placentario

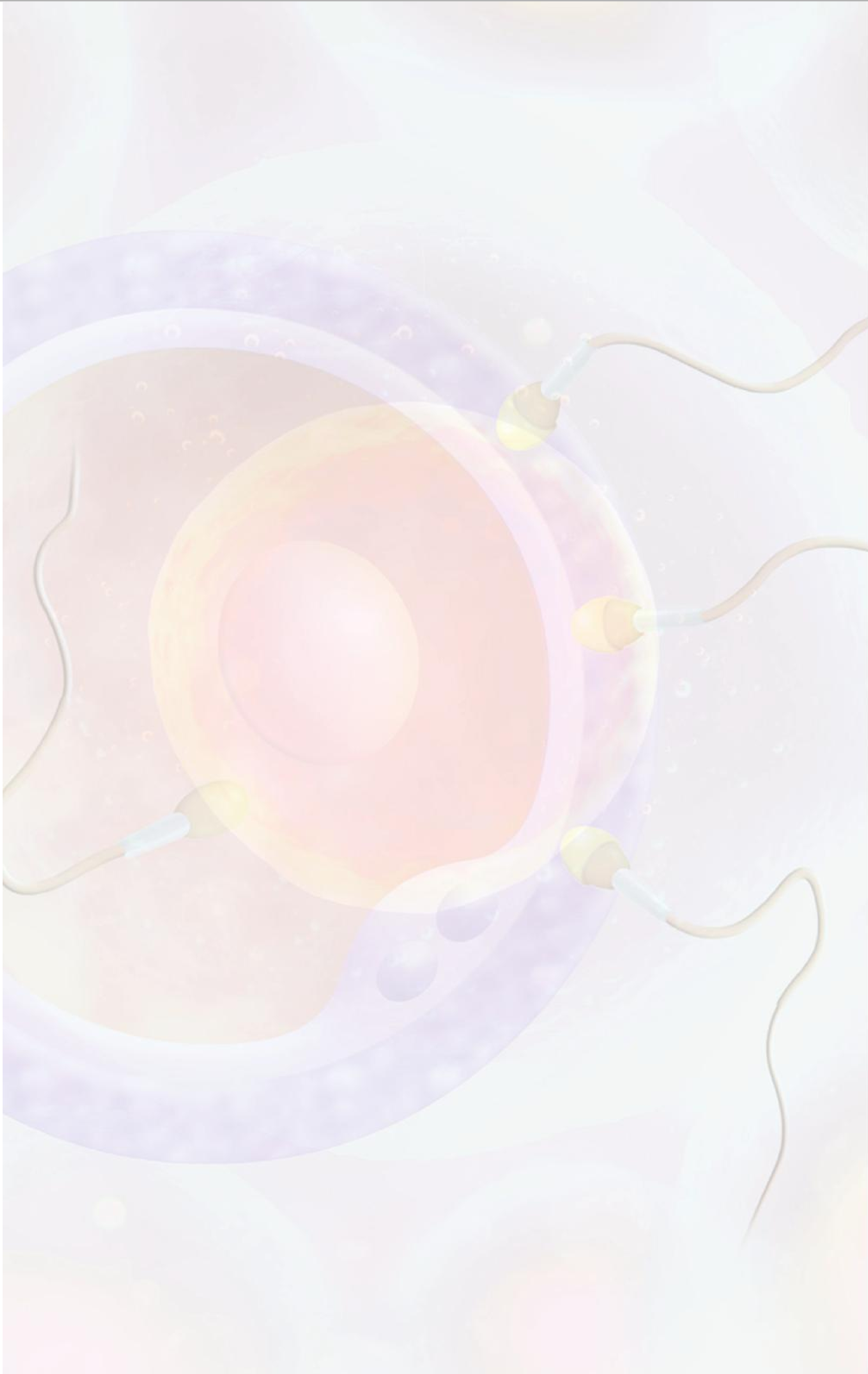
( ) 8. Es el componente materno de la placenta:
a. Corion frondoso
b. Corion liso
c. Decidua parietal
d. Decidua basal

( ) 9. La diferencia entre vellosidad coriónica secundaria y terciaria está dada por la presencia de:
a. Fibrina
b. Citotrofoblasto
c. Vasos sanguíneos
d. Sincitiotrofoblasto

( ) **10.** El O_2 y CO_2 se transportan a través de la placenta por el proceso de:
a. Pinocitosis
b. Transporte activo
c. Difusión facilitada
d. Difusión simple

 VISITA EL SITIO WEB Y ENCONTRARÁS:

- Figuras
- Casos clínicos
- Embriofetoteca
- Enlaces de interés
- Lecturas recomendadas



CAPÍTULO 13

EMBARAZO MÚLTIPLE

Manuel Arteaga Martínez
Isabel García Peláez

OBJETIVOS

- Conocer los tipos de embarazo múltiple que pueden existir.
- Identificar las diferencias y semejanzas en un embarazo gemelar monocigótico y uno dicigótico.
- Entender el mecanismo de producción y las variedades de gemelos unidos (siameses).
- Conocer otras formas de embarazo múltiple.

INTRODUCCIÓN

Como se ha visto en los capítulos previos, lo habitual en el embarazo de una mujer es que ocurra la gestación de un único embrión/feto que dé lugar al nacimiento de un bebé también único. Sin embargo, en ocasiones sucede que, en un mismo embarazo, tiene lugar la gestación de dos o más productos de forma simultánea y que termina en el nacimiento de dos o más bebés. Esta situación se conoce con el nombre de *embarazo múltiple*. De forma natural se presenta en aproximadamente el 1-3% de los nacimientos, con una morbimortalidad perinatal más alta que la de los nacimientos únicos, debido fundamentalmente al bajo peso al nacer y a dismorfias de uno o más de los fetos. En la actualidad, debido a las técnicas de fertilización asistida, los embarazos múltiples han incrementado su frecuencia, ya que en estas técnicas se realiza una hiperestimulación hormonal ovárica para obtener varios ovocitos maduros o se intenta implantar dos o más blastocistos en el útero materno después de haber efectuado su fertilización *in vitro*.

La forma más frecuente de embarazo múltiple da lugar a la gestación y nacimiento de dos fetos, situación que se designa como *embarazo gemelar*, y a los fetos/bebés se les llama *gemelos*; en la mayoría de las poblaciones se informa que puede presentarse un embarazo gemelar en aproximadamente 1 de cada 90 nacimientos, aunque en algunos lugares, como Nigeria, se ha documentado una frecuencia de 4-5 por cada 100 nacimientos. Si la gestación es de tres fetos, se dice que hay un embarazo triple, y a los bebés se les llama *trillizos*; su frecuencia aproximada es de 1 por cada 8 100 nacimientos, y en Nigeria se informa 1 por cada 563 nacimientos. De manera natural o espontánea, la frecuencia de los embarazos cuádruples, quíntuples, etcétera disminuye de forma exponencial, y lo más frecuente cuando se presentan es que hayan sido debidos a técnicas de reproducción asistida, como se comentó en el párrafo anterior. Sean dos, tres o más los fetos que se desarrollen como consecuencia de un embarazo múltiple, los bebés al momento de nacer y crecer pueden mostrar características fenotípicas casi idénticas entre sí, o tener solo un parecido como el que tienen los hermanos que nacen en diferentes gestaciones. Esta similitud o diferencia en el fenotipo se debe a que estos bebés son el resultado de la fertilización de uno o más ovocitos, y en base a este diferente origen, los embarazos múltiples se dividen en embarazos dicigóticos y monocigóticos. También dependiendo de esto último, las membranas fetales y la placenta pueden ser diferentes en estos dos tipos de embarazos múltiples.

En ocasiones puede ocurrir la muerte *in utero* de uno de los gemelos. Cuando esto ocurre, se puede desencadenar un aborto espontáneo o un parto prematuro (según la edad gestacional), o puede seguir la gestación del feto que está vivo, incluso hasta completar una gestación a término, y cuando llega el momento del nacimiento y del alumbramiento, además del nacimiento del bebé vivo se obtiene un feto muerto y macerado o papiráceo que corresponde al feto que murió en algún momento de la gestación. Esta situación también puede ser detectada durante la gestación mediante estudios de ecografía.

EMBARAZO GEMELAR DICIGÓTICO

El embarazo gemelar dicigótico corresponde a la gestación de dos embriones/fetos durante el mismo embarazo, que se desarrollan a partir de la fertilización de dos ovocitos por dos espermatozoides diferentes, dando lugar al nacimiento simultáneo de dos bebés no idénticos.

El embarazo gemelar dicigótico, también llamado ***bivitelino***, ***diovular***, ***fraterno*** o ***falso***, se origina de dos ovocitos que son fertilizados cada uno por un espermatozoide diferente (**Figuras 13-1 y 13-2**). De todos los embarazos gemelares, corresponde al 66.6% y su frecuencia es mayor en algunas poblaciones que en otras, aumenta a mayor edad materna, hay tendencia a la repetición familiar (por la rama materna) y es cinco veces más frecuente que se vuelva a repetir si ocurre en el primer embarazo de la mujer. Las membranas fetales y la placenta varían dependiendo de la proximidad del sitio en el que se implanten los embriones. Debido a que los gemelos dicigóticos se producen por la fertilización de dos ovocitos diferentes y dos espermatozoides diferentes, se formarán dos cigotos, y cada uno de ellos dará origen a un embrión/feto que será genéticamente diferente, del mismo o de diferente sexo y con un fenotipo diferente (**Figura 13-3**). La semejanza genética y el parecido físico de los gemelos dicigóticos serán como los de cualquier par de hermanos que se desarrollen en diferentes gestaciones.

Cada uno de los cigotos que se forma en el embarazo gemelar dicigótico producirá su propia mórula y su propio blastocisto, los cuales llegarán a la cavidad uterina más o menos al mismo tiempo y realizarán su proceso de implantación en el endometrio de manera independiente, pero dependiendo de qué tan próxima entre sí sea la implantación de estos blastocistos, los embriones/fetos pueden compartir o no algunos de sus anexos. Si la implantación de los blastocistos se realiza muy distante entre sí, los anexos de ambos embriones serán totalmente independientes y cada uno tendrá su propia placenta, amnios y corion (dicoriónicos, diamnióticos) (**Figura 13-1**). Por el contrario, si la implantación de los blastocistos es muy próxima entre sí, algunos de los anexos pueden fusionarse y ser compartidos por ambos embriones, de tal forma que cada embrión tendrá su propio amnios (diamnióticos), pero la placenta y el corion pueden estar fusionados (monocoriónicos) (**Figura 13-2**).

EMBARAZO GEMELAR MONOCIGÓTICO

El embarazo gemelar monocigótico corresponde a la gestación de dos embriones/fetos durante el mismo embarazo, que se desarrollan a partir de la fertilización de un único ovocito por un único espermatozoide y que da lugar al nacimiento simultáneo de dos bebés idénticos o muy parecidos entre sí.

El embarazo gemelar monocigótico, también llamado ***univitelino***, ***monoovular***, ***idéntico*** o ***verdadero***, se origina de un único ovocito que es fertilizado por un único espermatozoide (**Figuras 13-4 a 13-9**). Entre todos los embarazos gemelares

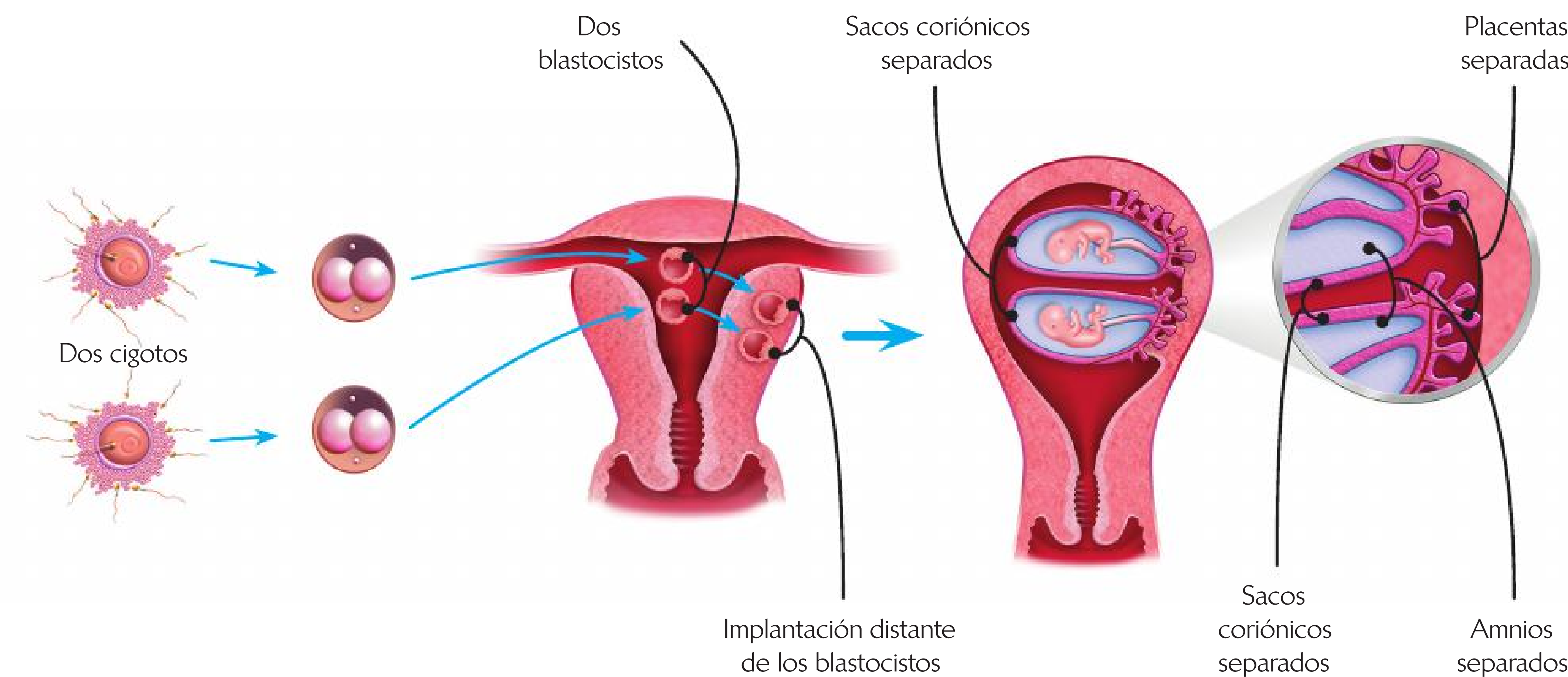


Figura 13-1. Esquema que muestra el desarrollo de gemelos dicigóticos que se implantan alejados uno del otro. Dos ovocitos diferentes son fertilizados por dos espermatozoides diferentes, dando lugar a dos embriones. A su llegada al útero en etapa de blastocisto, ambos se implantan en el endometrio a distancia considerable uno del otro. Como resultado de esta implantación lejana, cada uno de los embriones tendrá su propia placenta, amnios y corion (diamnióticos, dicoriónicos)

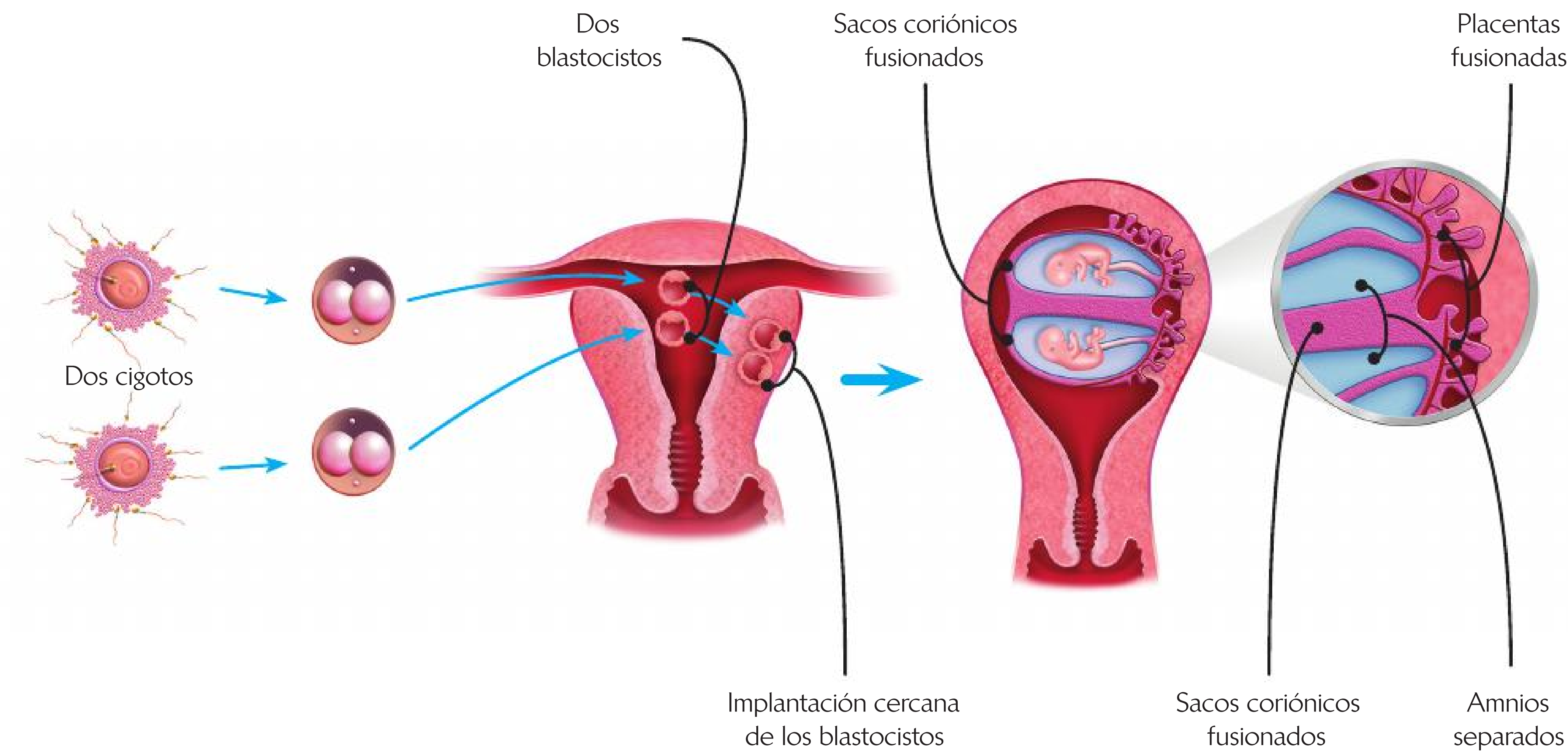


Figura 13-2. Esquema que muestra el desarrollo de gemelos dicigóticos que se implantan cerca uno del otro. Dos ovocitos diferentes son fertilizados por dos espermatozoides diferentes, dando lugar a dos embriones. A su llegada al útero en etapa de blastocisto, estos se implantan en el endometrio muy próximos entre sí. Como consecuencia de esta implantación cercana, cada uno de los productos tendrá su propio amnios (diamnióticos), pero la placenta y el corion pueden fusionarse y ser compartidos por ambos productos (monocoriónicos)

corresponde al 33.3%, y su frecuencia es más o menos similar en todas las poblaciones y en cualquier edad materna. Las membranas fetales y la placenta varían dependiendo del momento en el que ocurre la gemelación. Debido a que los gemelos monocigóticos se producen por la fertilización de un único ovocito por un único espermatozoide, este dará origen a un solo cigoto que en algún momento de su desarrollo posterior se dividirá y formará dos embriones/fetos, los cuales serán genéticamente iguales, del mismo sexo y con un fenotipo igual o muy similar (Figura 13-8). Las diferencias físicas que pueden llegar a tener los gemelos monocigóticos serán producidas por el entorno en el que se desarrollen prenatal o posnatalmente.

La separación de los gemelos monocigóticos puede ocurrir en diferentes momentos del desarrollo:

- En el 30-35% de los casos, la separación ocurre entre el segundo y el cuarto día después de la fertilización (etapa de 2-4 células), dando lugar a dos mórulas que formarán un blastocisto cada una, es decir, dos blastocistos en total. Cada uno de estos blastocistos llegará hasta la cavidad uterina y se implantará en el endometrio. Si la implantación de los blastocistos se realiza lejos uno del otro, los anexos embrionarios que se formen serán independientes en cada embrión y, por lo tanto, cada uno tendrá su propia placenta, corion y amnios (dicoriónicos, diamnióticos) (Figura 13-4). Por el contrario, si la implantación se realiza muy cerca uno del otro, entonces algunos de los anexos pueden fusionarse y ser compartidos por ambos: cada uno de los embriones tendrá su propio amnios (diamnióticos), pero la placenta y el corion estarán fusionados (monocoriónicos) (Figura 13-5).
- En el 65-70% de los casos, la separación ocurre más tarde, entre el quinto y el octavo día, durante la etapa de blastocisto (Figura 13-6). Cuando esto ocurre, en el interior del blastocisto el embrioblasto se divide en dos partes, formando dos embrioblastos o macizos celulares internos. Como ambos embrioblastos están incluidos dentro del mismo blastocisto, cuando ocurre la implantación, los dos embriones que se formen de cada embrioblasto compartirán algunos de sus anexos: cada embrión tendrá su propio amnios (diamnióticos), pero la placenta y el corion serán únicos (monocoriónicos). En la placenta única que tienen estos gemelos monocigóticos puede haber anastomosis de los vasos placentarios que correspondan a cada uno de los embriones/fetos, permitiendo el paso de sangre de un producto al otro, por lo que uno de los gemelos puede llevarse mayor cantidad de sangre que el otro. Esta situación, conocida como *transfusión gemelar*, no beneficia a ninguno de los gemelos, ya que el que reciba menor cantidad de sangre estará anémico, pálido e hipodesarrollado, y el que reciba mayor cantidad de flujo sanguíneo estará pletórico y manejará mayor volumen sanguíneo, lo cual puede producirle insuficiencia cardíaca congestiva, ambos con riesgo de muerte intrauterina (Figura 13-9).
- En el 1-3% de los casos, la gemelación ocurre entre el octavo y el décimo segundo día por la separación del disco embrionario durante la gastrulación, la duplicación de la línea primitiva, o ambas (Figura 13-7). En este caso, el blastocisto será único pero con el disco embrionario dividido, y como ya para ese momento está en pleno proceso de implantación, dará lugar a dos embriones/fetos que compartirán la placenta, el amnios (monoamnióticos) y el corion (monocoriónicos). En este tipo de embarazo gemelar también puede haber anastomosis de los vasos placentarios que permitan el paso de sangre de un gemelo al otro para producir una transfusión gemelar.



Figura 13-3. Gemelos dicigóticos. **A, B.** Gemelos dicigóticos de 18 semanas de gestación fenotípicamente normales. En "A" uno de los gemelos del sexo femenino, y en "B" el otro gemelo del sexo masculino. **C, D.** Gemelos dicigóticos de 19 semanas de gestación, ambos del sexo femenino. En "C" una de las gemelas muestra un fenotipo normal, y en "D" la otra gemela tiene fenotipo que sugiere monosomía 45,X (síndrome de Turner)

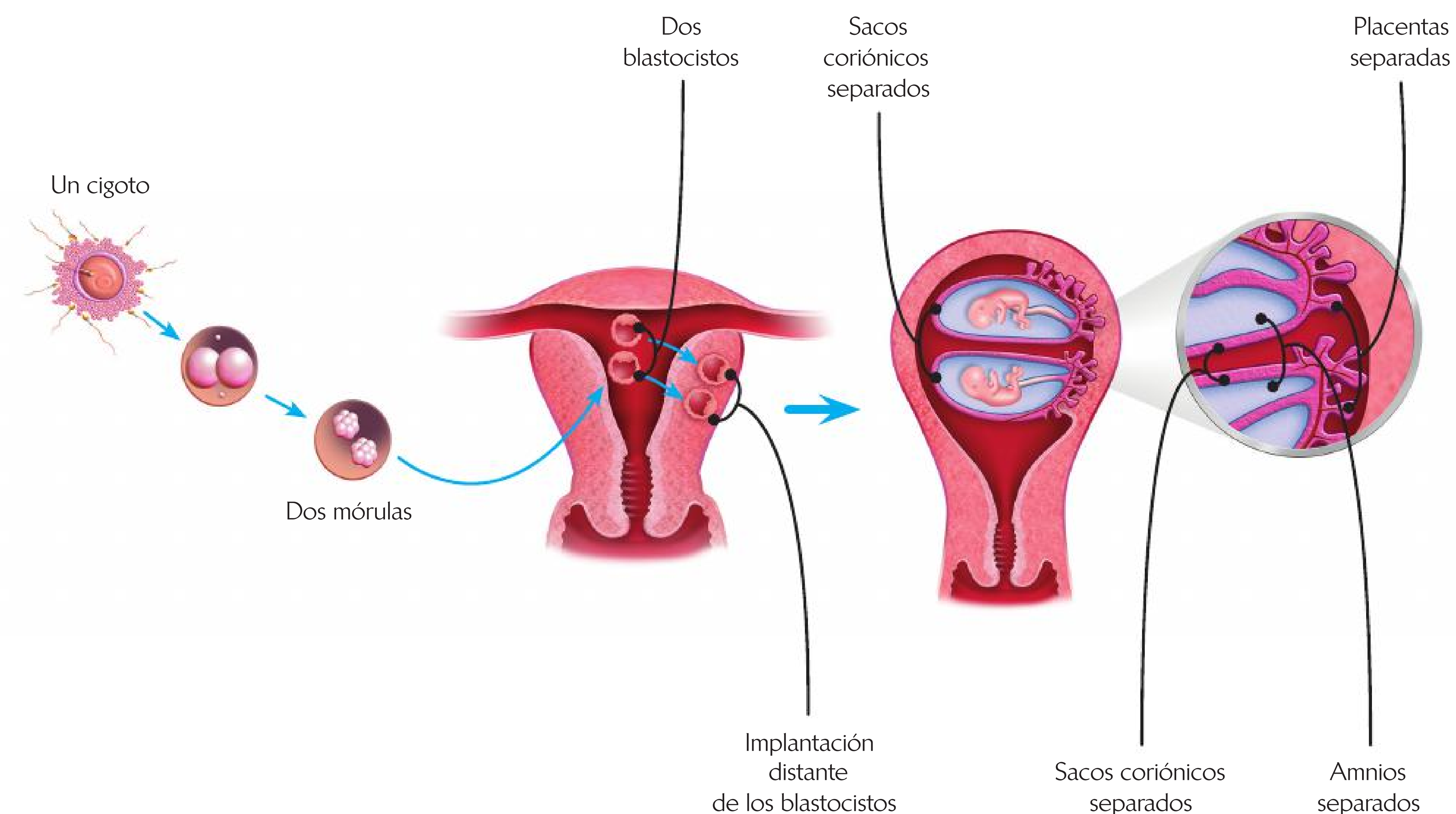


Figura 13-4. Esquema que muestra el desarrollo de gemelos monocigóticos en los que ocurrió la separación de los blastómeros entre el segundo y el cuarto día y en donde la implantación de los embriones ocurrió lejos uno del otro. Un único ovocito es fertilizado por un único espermatozoide, pero durante la etapa de segmentación los blastómeros se separan en dos grupos dando lugar a dos mórulas y, consecuentemente, a dos blastocistos. A su llegada al útero, los blastocistos se implantan en el endometrio a distancia considerable uno del otro. Como resultado de esta implantación lejana, cada uno de los embriones tendrá su propia placenta, amnios y corion (diamnióticos, dicoriónicos)

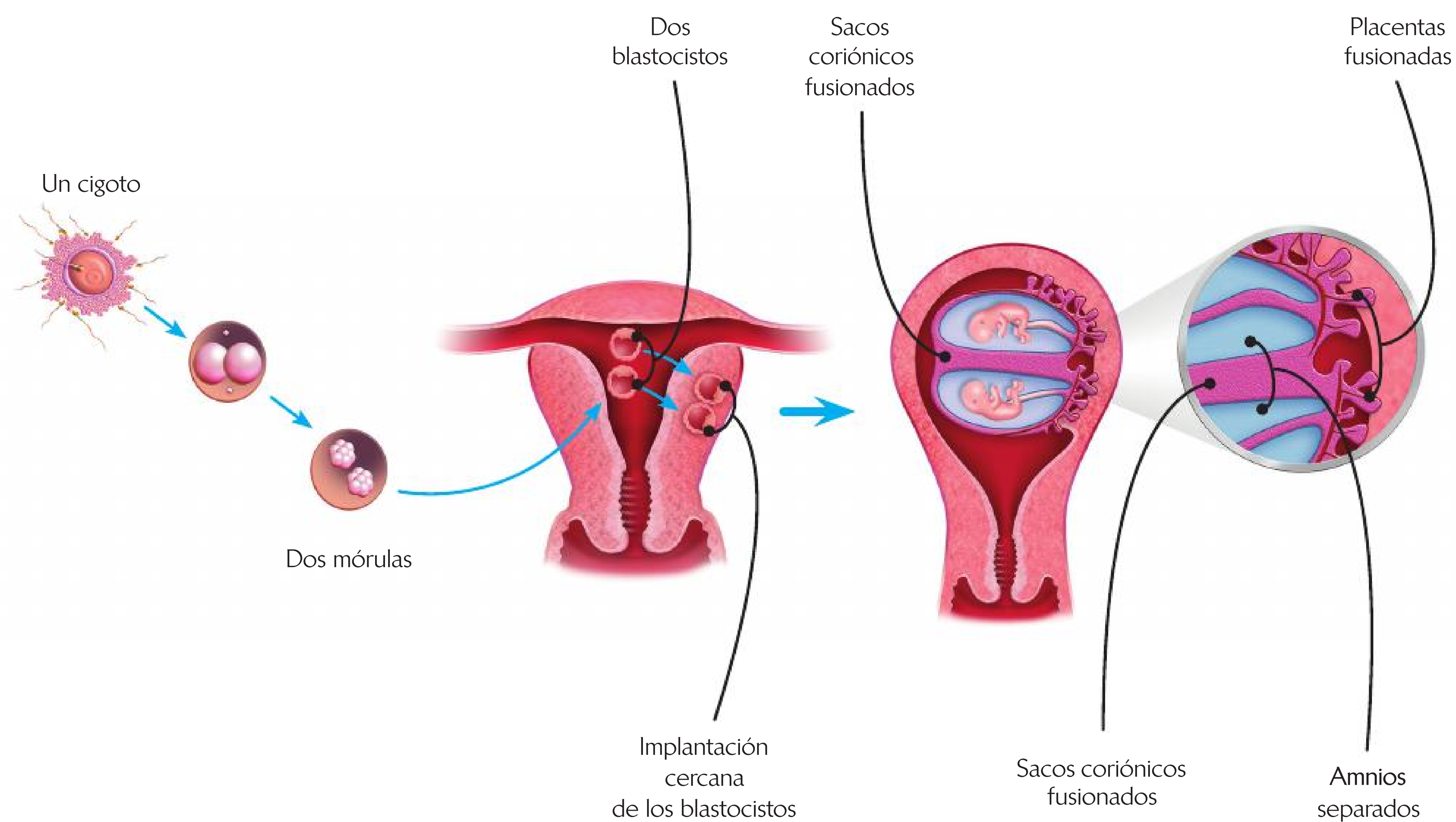


Figura 13-5. Esquema que muestra el desarrollo de gemelos monocigóticos en los que ocurrió la separación de los blastómeros entre el segundo y el cuarto día y en donde la implantación de los embriones ocurrió cerca uno del otro. Un único ovocito es fertilizado por un único espermatozoide, pero durante la etapa de segmentación los blastómeros se separan en dos grupos dando lugar a dos mórulas y consecuentemente a dos blastocistos. A su llegada al útero, los blastocistos se implantan en el endometrio a corta distancia uno del otro. Como resultado de esta implantación cercana, cada uno de los embriones tendrá su propio amnios (diamnióticos), pero la placenta y el corion estarán fusionados y serán compartidos por ambos productos (monocoriónicos)

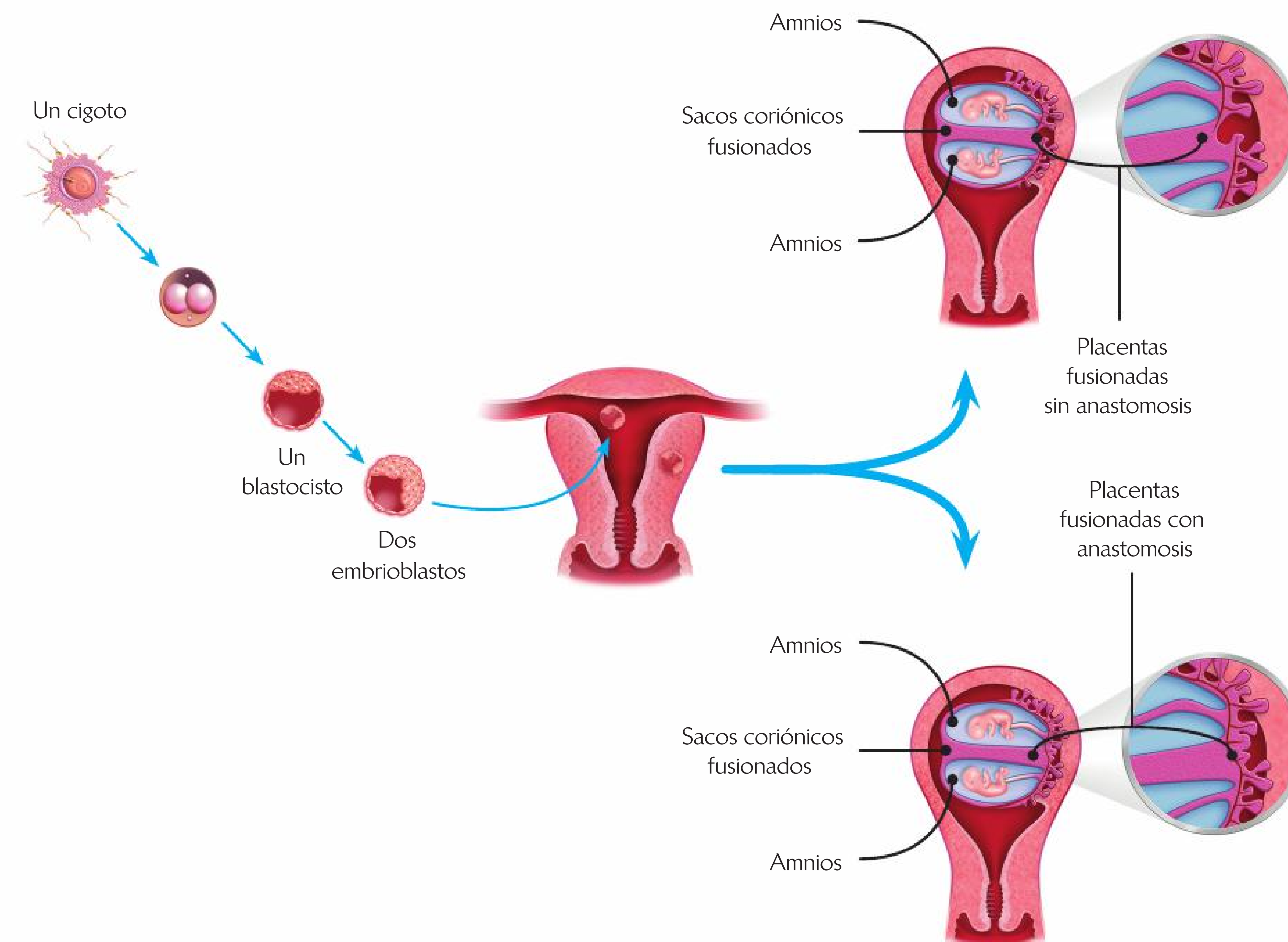


Figura 13-6. Esquema que muestra el desarrollo de gemelos monocigóticos en los que ocurrió la separación de los blastómeros entre el quinto y el octavo día, en etapa de blastocisto. Un único ovocito es fertilizado por un único espermatozoide, pero durante la etapa de blástula, el embrioblasto se separa en dos grupos dando lugar a dos macizos internos o embrioblastos. A su llegada al útero, el blastocisto con su embrioblasto dividido se implanta en el endometrio. Ambos productos se desarrollarán muy cerca uno del otro, cada uno tendrá su propio amnios (diamniótico), pero la placenta y el corion serán únicos para ambos productos (monocoriónicos). No obstante que la placenta sea única, en ocasiones los vasos coriónicos de los fetos pueden ser independientes (*recuadro superior*) o establecer anastomosis entre las circulaciones de los gemelos (*recuadro inferior*), pudiendo en este último caso producir el síndrome de transfusión gemelar

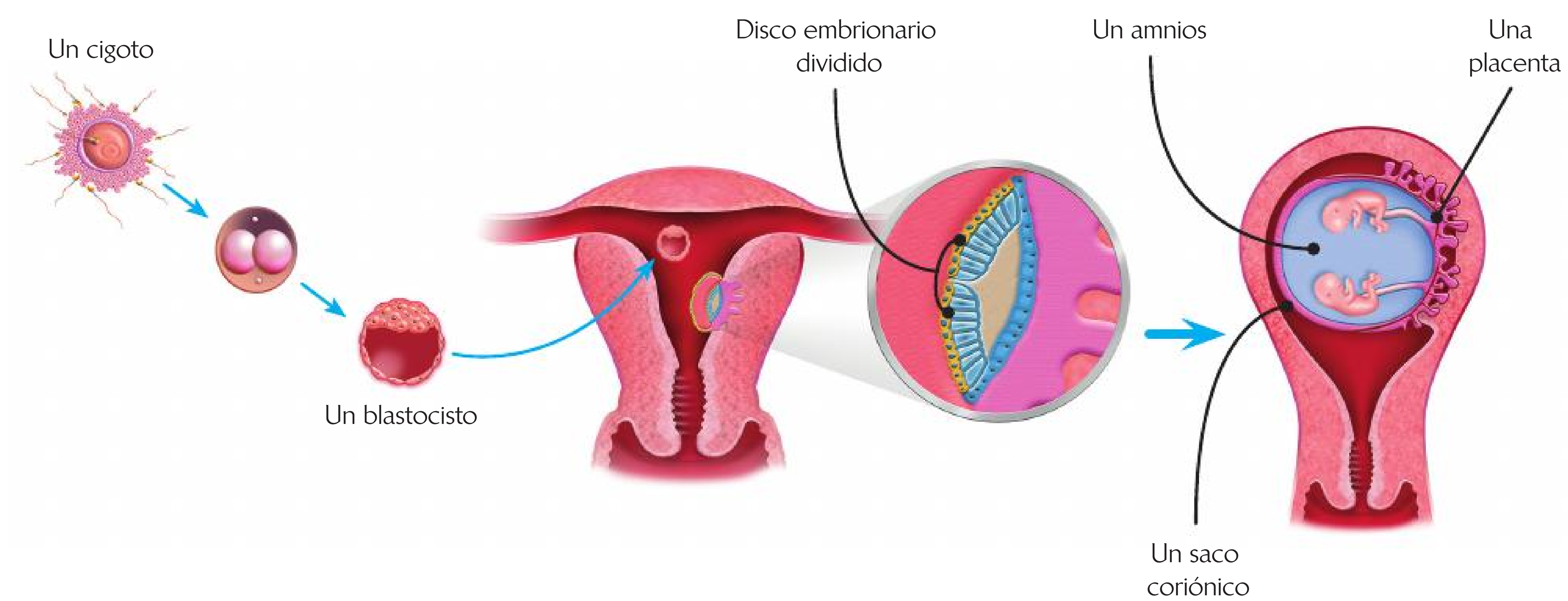


Figura 13-7. Esquema que muestra el desarrollo de gemelos monocigóticos en los que ocurrió la separación del disco embrionario entre el octavo y décimo segundo día, durante la gastrulación o la duplicación de la línea primitiva. Un único ovocito es fertilizado por un único espermatozoide, pero durante la etapa de blastulación o de gastrulación, el disco embrionario o la línea primitiva se separa en dos, dando lugar a dos discos embrionarios que desarrollarán un embrión cada uno, muy cerca uno del otro, con una placenta única y un amnios y corion también únicos (monoamnióticos, monocoriónicos)



Figura 13-8. Gemelos monocigóticos del sexo femenino y 19 semanas de gestación. **A, C.** Una de las gemelas vista desde la derecha y en un acercamiento de la cara. **B, D.** La otra gemela vista desde la izquierda y en un acercamiento de la cara. Nótese el desarrollo más o menos igual de ambas gemelas y el parecido entre ambas, a pesar de la temprana edad



Figura 13-9. Gemelos monocigóticos del sexo femenino y 19 semanas de gestación. **A, C.** Una de las gemelas vista desde la derecha y en un acercamiento de la cara. **B, D.** La otra gemela vista desde la izquierda y en un acercamiento de la cara. Nótese el diferente tamaño entre ambas gemelas, con hipodesarrollo de la primera gemela (A, C), que sugiere que recibía menor aporte sanguíneo que la otra y que probablemente había un síndrome de transfusión gemelar

EMBARAZO GEMELAR MONOCIGÓTICO CON SEPARACIÓN INCOMPLETA

El embarazo gemelar monocigótico con separación incompleta corresponde a la gestación de dos embriones/fetos durante el mismo embarazo, que se desarrollan a partir de la fertilización de un único ovocito por un único espermatozoide, pero donde los cuerpos de los gemelos quedan unidos solo de manera parcial.

El embarazo gemelar monocigótico con separación incompleta ocurre en el 0.5% de los embarazos monocigóticos. Se origina de un único ovocito que es fertilizado por un único espermatozoide, dando lugar a un solo cigoto, que formará un único blastocisto con un disco embrionario bilaminar también único. Aproximadamente en el día 13 del desarrollo, este disco embrionario o la línea primitiva que se forme para iniciar la gastrulación se divide longitudinalmente, pero de forma incompleta, llevando a la formación de un embrión de cada una de las mitades, pero unidos en algún segmento, unión que persistirá durante el resto del desarrollo y hasta el nacimiento (**Figuras 13-10 y 13-11**). Estos gemelos son llamados "monstruos dobles iguales" o *siameses*. Estos gemelos unidos serán genéticamente iguales, del mismo sexo y con un fenotipo idéntico,

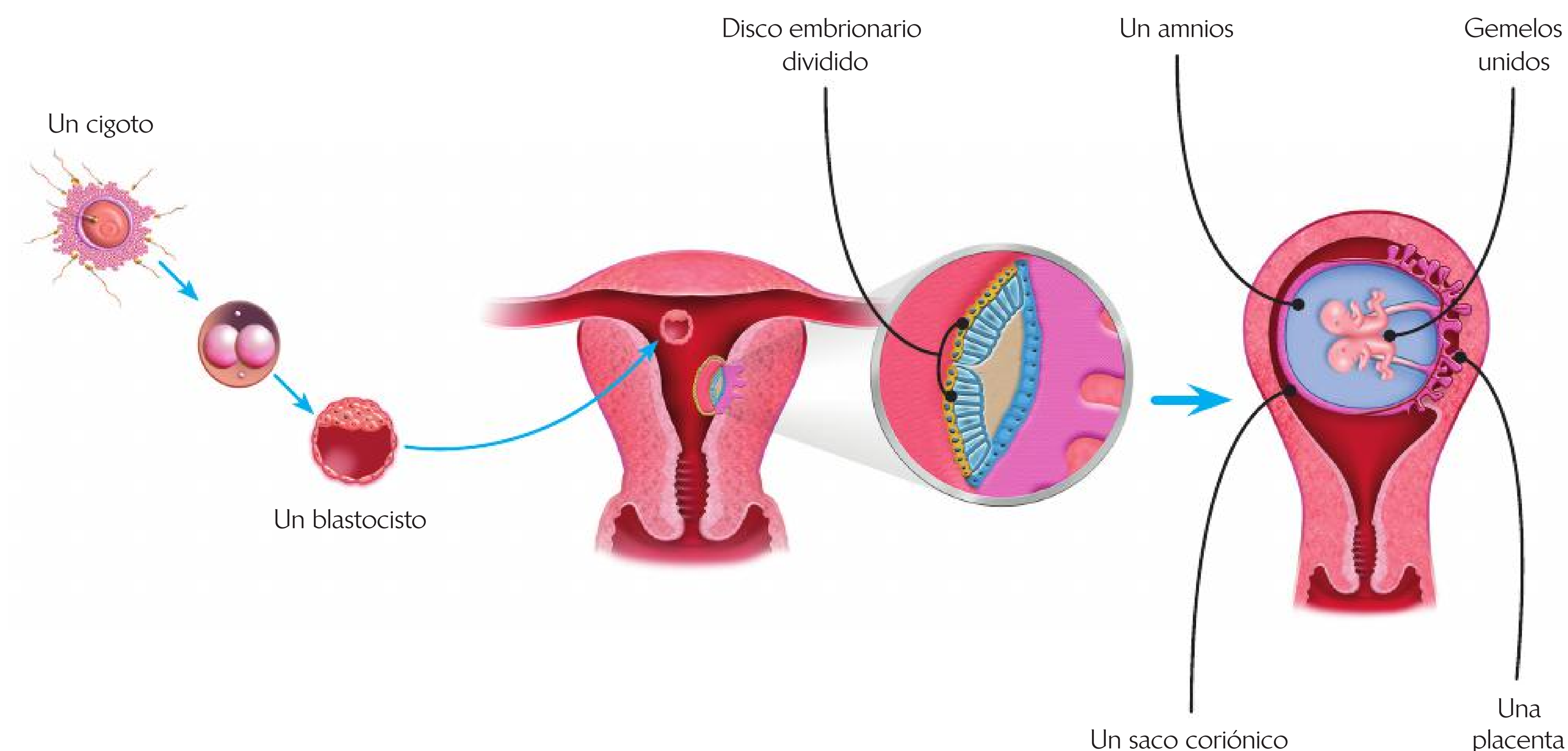


Figura 13-10. Esquema que muestra el desarrollo de gemelos monocigóticos unidos (siameses), en los que ocurrió la separación del disco embrionario entre el octavo y décimo segundo día, durante la gastrulación o la duplicación de la línea primitiva, pero que permanecieron unidos en una parte de su cuerpo. Un único ovocito es fertilizado por un único espermatozoide, pero durante la etapa de blastulación o de gastrulación, el disco embrionario o la línea primitiva se separa en dos, dando lugar a dos discos embrionarios que desarrollarán un embrión cada uno, muy cerca uno del otro, con una placenta única y un amnios y corion también únicos (monoamnióticos, monocoriónicos)

y en el segmento donde están unidos pueden compartir solo algunos tejidos blandos o parte del esqueleto y las vísceras. Debido a que este tipo de gemelación es muy tardía, los gemelos tendrán una placenta única, un corion y amnios únicos (monocoriónicos, monoamnióticos), y además pueden llegar a compartir el cordón umbilical, el saco vitelino y la alantoides, aunque no en todos los casos. La frecuencia de este tipo de embarazo gemelar varía de 1 por cada 50 000 a 200 000 nacimientos.

Según el grado de desarrollo de ambos gemelos, se les clasifica como gemelos siameses ***simétricos*** o ***asimétricos***, y de acuerdo con la región en la que los gemelos estén unidos se les designa como ***toracópagos, picópagos, isquiópagos, craneópagos***, etcétera, o combinaciones como ***cefalotoracópagos*** (Cuadro 13-1). Actualmente, mediante cirugía es posible separar a los gemelos con éxito en algunos casos, aunque en la mayoría esto no es factible ya que comparten órganos vitales que no es posible separar.

En el caso de los gemelos asimétricos, la característica principal es que uno de los gemelos es de tamaño normal y contiene todos los órganos, y el otro es más pequeño e incompleto, ya que le pueden faltar muchos órganos y depende su vida del otro, actuando como parásito del gemelo mayor; este caso recibe el nombre de ***fetus in fetu***.

OTRAS FORMAS DE EMBARAZO MÚLTIPLE

Los embarazos múltiples de tres o más productos pueden ser todos dicigóticos o una combinación de dicigóticos y monocigóticos. Otras formas de embarazo múltiple pueden ser la superfetación y la superfecundación.



Figura 13-11. Gemelos monocigóticos unidos (siameses) del sexo femenino y aproximadamente 36 semanas de gestación. Obsérvese en la mitad superior del bloque gemelar la presencia de dos cabezas separadas; existían cuatro miembros superiores, pero solo dos miembros inferiores y un único tórax, abdomen y pelvis

Cuadro 13-1. Tipos de gemelos unidos o siameses

Nombre	Frecuencia	Características
Toracópagos	70-75%	Unión a nivel de la pared anterior del tórax; generalmente comparten vísceras torácicas, en especial el corazón
Picópagos	18-19%	Unión por la espalda, generalmente a nivel de la pelvis; usualmente presentan sacro y cóccix común y los tubos digestivos terminan en un recto y orificio anal común
Isquiópagos	6%	Unión a nivel de la parte baja de la pelvis, pudiendo llegar la unión de los gemelos hasta nivel del ombligo
Craneópagos	1-2%	Unión a nivel de la cabeza, generalmente en la parte media; los encéfalos pueden estar separados o ligeramente fusionados

Embarazo triple, cuádruple y demás

Los embarazos múltiples de tres o más embriones/fetos pueden ser poliovulares, monoovulares o mixtos. Por ejemplo, si son trillizos: 1) los tres embriones/fetos pueden ser producto de la fertilización de tres ovocitos diferentes y, por lo tanto, todos serían poliovulares; 2) los tres productos pueden ser el resultado de un único ovocito fertilizado en el que durante la segmentación se hubieran separado los blastómeros en tres partes y cada una de ellas hubiera dado lugar a cada uno de los embriones/fetos, por lo que en este caso los tres serán monoovulares; o 3) puede ser que se hubieran fertilizado dos ovocitos diferentes y, por lo tanto, se hubieran formado dos cigotos diferentes, uno de los cuales hubiera seguido las siguientes etapas del desarrollo sin ningún problema, pero el otro se hubiera dividido en dos, y cada una de estas partes hubiera desarrollado un embrión/feto; en este caso la gestación sería mixta, ya que son biovulares, pero dos de ellos son monoovulares. Pueden darse combinaciones similares en los casos de cuatrillizos, quintillizos, etcétera. De acuerdo con esta situación, los productos monoovulares tendrán una sola placenta, los poliovulares tendrán tantas placentas como productos, y los mixtos podrán tener tantas placentas como productos o menor número.

Superfetación

Se conoce como *superfetación* o *multifetación* a la gestación múltiple que puede tener una mujer en la que los embriones /fetos que se desarrollan durante su embarazo se formaron a partir de ovocitos que fueron liberados y fertilizados en distintos ciclos ováricos de la mujer. Debido al diferente momento de inicio del desarrollo de estos embriones/fetos, la edad morfológica no se corresponde en absoluto, pudiendo haber diferencia entre ellos de 4 semanas o más de edad morfológica (**Figura 13-12**).

Superfecundación

Por *superfecundación* se entiende a la gestación múltiple que tiene una mujer en la que los embriones/fetos se originaron de dos o más ovocitos que fueron liberados en el mismo ciclo ovárico de la mujer, pero que fueron fertilizados por espermatozoides procedentes de coitos diferentes y que pueden corresponder al mismo o a distintos varones. En este caso, la edad morfológica de los embriones/fetos es similar, pero el genotipo entre ellos es muy diferente.



Figura 13-12. Gemelos dicigóticos producidos por superfetación. Ambos son del sexo masculino, pero la edad morfológica del gemelo mayor corresponde a 15 semanas, mientras que el gemelo menor tiene una edad morfológica de 9 semanas. En ambos el estado de conservación es similar, lo que indica que fallecieron más o menos en los mismos días y "por lo tanto" el más pequeño no pudo haber muerto 6 semanas antes que el otro para que correspondiera a un feto muerto y retenido por 6 semanas, ya que si esta hubiera sido la situación, su aspecto sería el de un feto macerado o papiráceo

RESUMEN

- El embarazo múltiple consiste en la gestación de dos o más embriones/fetos durante un mismo embarazo que termina en el nacimiento de dos o más bebés.
- En los embarazos múltiples, la morbimortalidad fetal es más alta que en las gestaciones únicas, debido fundamentalmente al bajo peso al nacer y a las dismorfias fetales, que son muy frecuentes.
- La forma más frecuente de embarazo múltiple es el embarazo gemelar, en el cual la mujer gestará a dos embriones/fetos que reciben el nombre de *gemelos*.
- Los gemelos pueden ser dicigóticos o monocigóticos, dependiendo de si se originaron de dos ovocitos diferentes que fueron fertilizados por dos espermatozoides también diferentes, o si se originaron del mismo ovocito que fue fertilizado por un único espermatozoide dando lugar a un embrión que durante la fase de segmentación o de blastulación se divide en dos partes, cada una de las cuales tendrá como consecuencia el desarrollo de un embrión/feto.
- El embarazo gemelar dicigótico es la forma más frecuente, y en él los gemelos pueden ser del mismo o diferente sexo y el parecido físico entre ellos ser similar al que tiene cualquier par de hermanos que se gestaron en embarazos diferentes.
- El embarazo gemelar monocigótico se caracteriza por que los dos productos son del mismo sexo y fenotípicamente casi iguales.
- Existen otras formas de embarazo múltiple, de mayor complejidad y morbimortalidad, como son el embarazo gemelar monocigótico con separación incompleta, los embarazos múltiples de tres o más fetos (trillizos, cuatrillizos, etc.), la superfetación y la superfecundación.

AUTOEVALUACIÓN

Visita el sitio web complementario para resolver las siguientes preguntas:

( ) **1.** Los gemelos dicigóticos pueden resultar por la:
a. Separación temprana de blastómeros
b. División del macizo celular interno
c. Fertilización de un óvulo por dos espermatozoides
d. Fertilización de dos ovocitos

( ) **2.** Es causa de los gemelos monocigóticos:
a. La fertilización de un ovocito por dos espermatozoides
b. La fertilización de dos ovocitos por dos espermatozoides
c. La formación de dos macizos celulares internos
d. El retraso de la segmentación en la tuba uterina

( ) **3.** Es una característica del embarazo gemelar dicigótico:
a. El sexo siempre será el mismo
b. El genotipo siempre será diferente
c. Siempre compartirán la placenta y el amnios
d. Disminuye la frecuencia a mayor edad materna

( ) **4.** ¿Cómo espera encontrar los anexos embrionarios en un embarazo gemelar monocigótico si durante la gastrulación se divide la línea primitiva (entre los días 8 y 13)?
a. Dos placentas y dos amnios
b. Dos placentas y un amnios
c. Una placenta y un amnios
d. Una placenta y dos amnios

( ) **5.** Los gemelos unidos que mantienen conexión por medio de la cabeza se denominan:
a. Toracópagos
b. Xifópagos
c. Isquiópagos
d. Craneópagos

( ) **6.** Mujer de 25 años de edad con gestación de 16 semanas. Al realizarle una ecografía pélvica se encuentran dos sacos gestacionales con una sola placenta. ¿Cuál es el tiempo aproximado en el cual debió ocurrir la gemelación en este caso?
a. Más de 12 días
b. Entre 9 y 12 días
c. Los primeros 3 días
d. Entre 4 y 8 días

( ) **7.** Si la separación del macizo celular se realiza después del día 12, ¿qué se espera encontrar?
a. Gemelos fraternos
b. Gemelos diamnióticos
c. Siameses
d. Gemelos dicigóticos

( ) **8.** En un embarazo gemelar se obtienen dos productos vivos del mismo sexo, una placenta única y un único saco (monoamniótico, monocoriónico). De acuerdo con las características de los productos y los anexos obtenidos, se puede considerar que los gemelos son:
a. Monocigóticos
b. Dicigóticos
c. Univitelinos
d. Bivitelinos

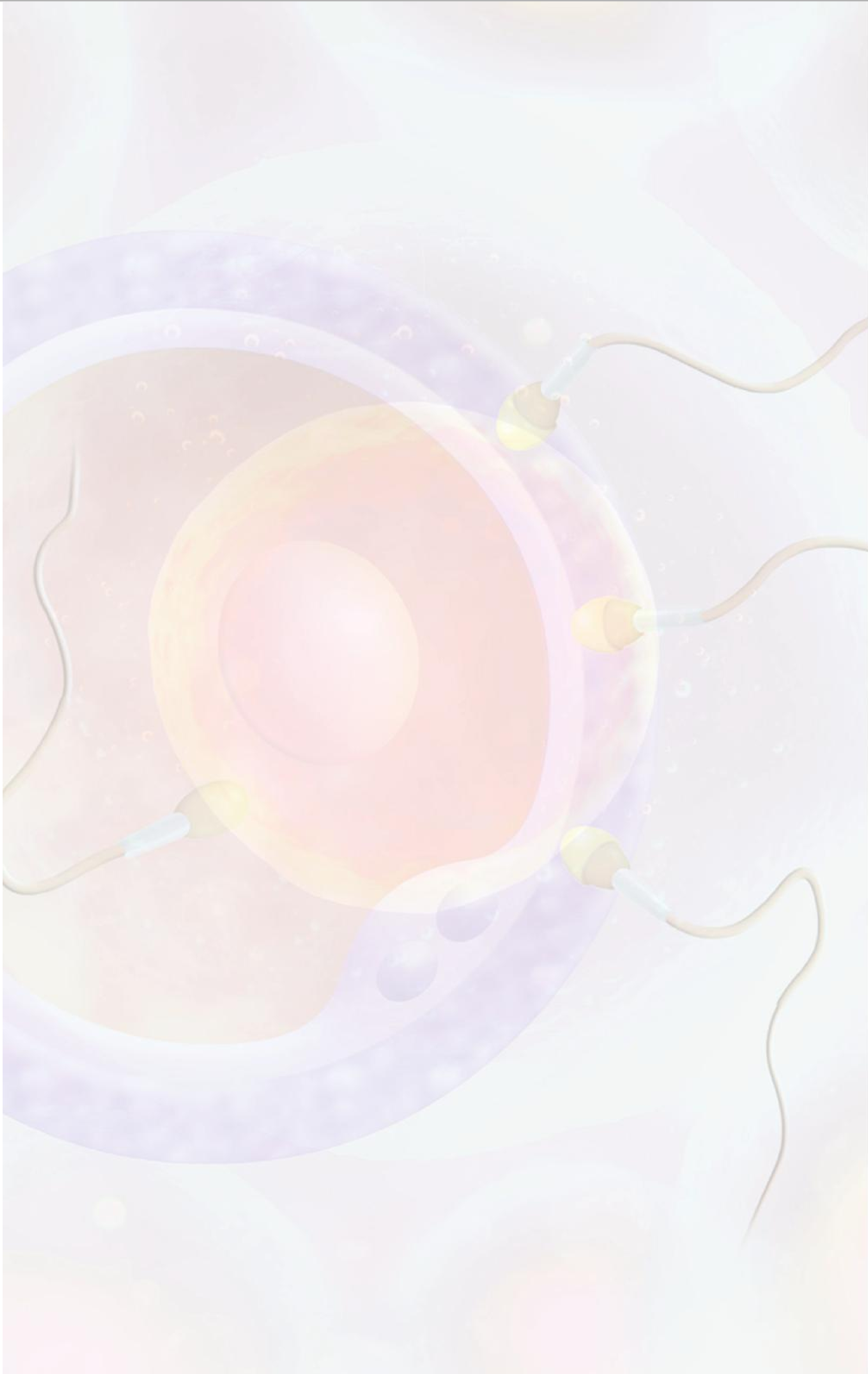
( ) **9.** A los gemelos unidos que mantienen conexión por medio de la parte baja de la pelvis se les denomina:
a. Craneópagos
b. Toracópagos
c. Xifópagos
d. Isquiópagos

( ) **10.** En esta alteración, la característica principal es que uno de los gemelos es de tamaño normal y contiene todos los órganos y el otro es más pequeño e incompleto, actuando como parásito del gemelo mayor:
a. Gemelos simétricos
b. Picópagos
c. Transfusión gemelar
d. *Fetus in fetu*



VISITA EL SITIO WEB Y ENCONTRARÁS:

- Figuras
- Embriofetoteca
- Enlaces de interés
- Lecturas recomendadas



CAPÍTULO 14

ERRORES DE LA MORFOGÉNESIS. DIAGNÓSTICO PRENATAL

Isabel García Peláez
Manuel Arteaga Martínez
Laura G. Flores Peña

OBJETIVOS

- Definir los errores de la morfogénesis en el contexto de los defectos congénitos.
- Clasificar los errores de la morfogénesis en función de su gravedad, patogenia y patrones.
- Indicar las causas de los errores de la morfogénesis y reconocer su trascendencia en cuanto a su frecuencia, riesgo, patrones de herencia y consecuencias patológicas.
- Explicar las funciones de los anexos.
- Definir el diagnóstico prenatal y valorar su importancia.
- Describir y explicar las diferentes técnicas del diagnóstico prenatal.
- Evaluar y comparar la importancia de la información que se obtiene en cada técnica de diagnóstico prenatal en función de su riesgo.

INTRODUCCIÓN

Los *errores de la morfogénesis* o *defectos al nacimiento* son cualquier alteración morfológica o funcional presente al momento de nacer, por lo que estos defectos también se denominan *defectos congénitos*. Estos defectos no deben ser confundidos con los defectos hereditarios, ya que no todos son por trastornos que se heredan de los padres. La causa principal de estos defectos puede ser desconocida, y le siguen las causas multifactoriales, cromosómicas, genéticas y, por último, ambientales.

Los defectos al nacimiento se presentan en el 3-5% de los recién nacidos vivos, y esta frecuencia aumenta a medida que se incrementa la edad, haciéndose más evidentes a los 5 años, cuando representan el 8%. La aparente discrepancia que hay en esta cifra se debe a que, al momento del nacimiento, algunos de los defectos al nacer, aunque están presentes ya, pueden no producir ninguna sintomatología, lo que dificulta su diagnóstico, y es a lo largo del tiempo que se manifiestan y pueden ser diagnosticados. Los

defectos al nacimiento en los recién nacidos muertos se elevan al 10% y en los abortos espontáneos alcanzan alrededor del 40%, o aún más si solo consideramos a los abortos del primer trimestre. En los países desarrollados o en vías de desarrollo, los defectos al nacimiento constituyen la tercera causa más frecuente de mortalidad perinatal, y un 20% de los nacidos con un defecto de este tipo tendrán repercusiones graves en la primera y segunda infancia. El diagnóstico prenatal permite conocer el estado de salud del feto y diagnosticar diferentes alteraciones congénitas, lo que hace posible administrar el tratamiento adecuado al feto y a la madre.

De esta manera, los *errores de la morfogénesis* se pueden definir como aquellas alteraciones estructurales presentes durante la etapa prenatal que pueden ser apreciadas mediante métodos clínicos prenatales o al momento de la liberación del feto del claustro materno, o ser detectadas hasta tiempo después del nacimiento. También reciben el nombre de *dismorfias fetales*. Antiguamente, a todos estos defectos se les designaba como "malformaciones"; sin embargo, en la actualidad este último término ha sido restringido a solo un grupo de errores de la morfogénesis, como veremos un poco más adelante.

Los errores de la morfogénesis se conocen desde el inicio de la humanidad, como lo demuestran grabados y figurillas que se han encontrado en diferentes partes del mundo. El nacimiento de un niño con defectos siempre ha causado consternación, pero la explicación que se ha dado a este fenómeno ha variado de acuerdo con los conceptos mágico-religiosos o filosóficos prevalentes en la época y el lugar. Así, en algunas culturas, un niño "diferente" era considerado como un ser impuro que no debía vivir y que debía ser destruido; en algunas religiones se le consideraba fruto del pecado y un castigo divino, mientras que en otras era un presagio de malos acontecimientos futuros, producto de desavenencias entre los dioses o de guerras cósmicas. Por el contrario, en otras culturas era considerado como un dios que debía ser adorado.

CLASIFICACIÓN DE LOS ERRORES DE LA MORFOGÉNESIS

> Actualmente, los errores de la morfogénesis se clasifican en cuatro grandes grupos: malformaciones, deformaciones, disrupciones y displasias.

Los defectos al nacimiento pueden ser estructurales (los errores de la morfogénesis propiamente dichos) y funcionales. En la literatura médica mundial hay múltiples clasificaciones según su origen, territorio de afección, gravedad, etcétera. Se han clasificado, por ejemplo, en únicas contra múltiples, mayores contra menores, externas contra internas, macroscópicas contra microscópicas y hereditarias contra no hereditarias, o combinaciones entre ellas, de tal forma que un defecto al nacimiento puede ser al mismo tiempo múltiple, mayor, externo e interno, macroscópico y no hereditario, y así sucesivamente. Desde hace aproximadamente tres décadas se ha venido utilizando una clasificación basada en su patogenia, propuesta por los expertos mundiales en dismorfología y que en la actualidad tiene una gran aceptación.

Patogenia

Según los mecanismos (patogenia) por los que se produce el defecto, los errores de la morfogénesis se han dividido en cuatro grandes grupos: malformación, deformación, disrupción y displasia.

- **Malformación.** Se considera como *malformación* a todo defecto morfológico de un órgano o parte de un órgano o de una región anatómica, resultante de un proceso del desarrollo intrínsecamente anómalo, es decir, que el potencial de desarrollo del órgano o su primordio era anormal desde el principio; por ejemplo: la otocefalia (**Figura 14-1**).
- **Disrupción.** Por el contrario, una *disrupción* es todo defecto morfológico de un órgano o parte de un órgano o de una región anatómica, resultante de factores extrínsecos que actúan sobre un proceso del desarrollo inicialmente normal. El factor puede ser bandas amnióticas, isquemia, infecciones, fármacos, sustancias químicas, etcétera; por ejemplo: el síndrome de bridas amnióticas (**Figura 14-2**).
- **Deformación.** Una *deformación* es todo defecto morfológico en la forma o posición de una estructura causado por fuerzas mecánicas, como un embarazo gemelar, un tabique o tumor en el útero, oligohidramnios, etcétera; por ejemplo: alteraciones ocasionadas por oligohidramnios (**Figura 14-3**).
- **Displasia.** La *displasia* es la organización anómala de células en un tejido como resultado de alteraciones en el proceso del desarrollo. Las displasias pueden afectar a varios órganos o estructuras; por ejemplo: displasia ósea (**Figura 14-4**).

Sea cual sea el tipo de error de la morfogénesis que esté presente, la repercusión que tendrá en la vida y la función del individuo dependerá del órgano o región afectado, el grado de disfuncionalidad que produzca y la extensión que tenga. Desde esta perspectiva, estos defectos pueden ser considerados como: 1) alteraciones morfológicas mayores, en las que resulta afectada la función de manera considerable, suelen requerir de cirugía correctiva para recuperar la función del órgano o estructura alterado y, dependiendo de su gravedad, pueden llevar a la muerte del individuo; y 2) alteraciones morfológicas menores, que se presentan solo como un problema estético sin repercusión funcional importante y que carecen de relevancia clínica. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la presencia de tres o más alteraciones morfológicas menores aumenta el riesgo de que coexistan alteraciones morfológicas mayores.

En la dismorfología y la teratología se utiliza una serie de términos con los que se designan diferentes tipos de alteraciones morfológicas que pueden presentarse en cualquiera de los errores de la morfogénesis, e inclusive en muchas enfermedades adquiridas, y cuyo significado es muy importante que el médico conozca, por ejemplo: ***hipoplasia***, ***hiperplasia***, ***hipotrofia***, ***hipertrofia***, ***aplasia***, ***atrofia***, entre otros (**Tipos de alteraciones morfológicas**).



Figura 14-1. Feto humano de 17 semanas del sexo masculino con malformación craneofacial correspondiente a una otocefalia. **A.** Vista anterior del feto. **B.** Cara fetal. Nótese la ausencia de la mandíbula, con los pabellones auriculares fusionados entre sí y casi en la línea media, por debajo de los ojos, y estos a su vez por debajo de una probóscide (equivalente a la nariz)

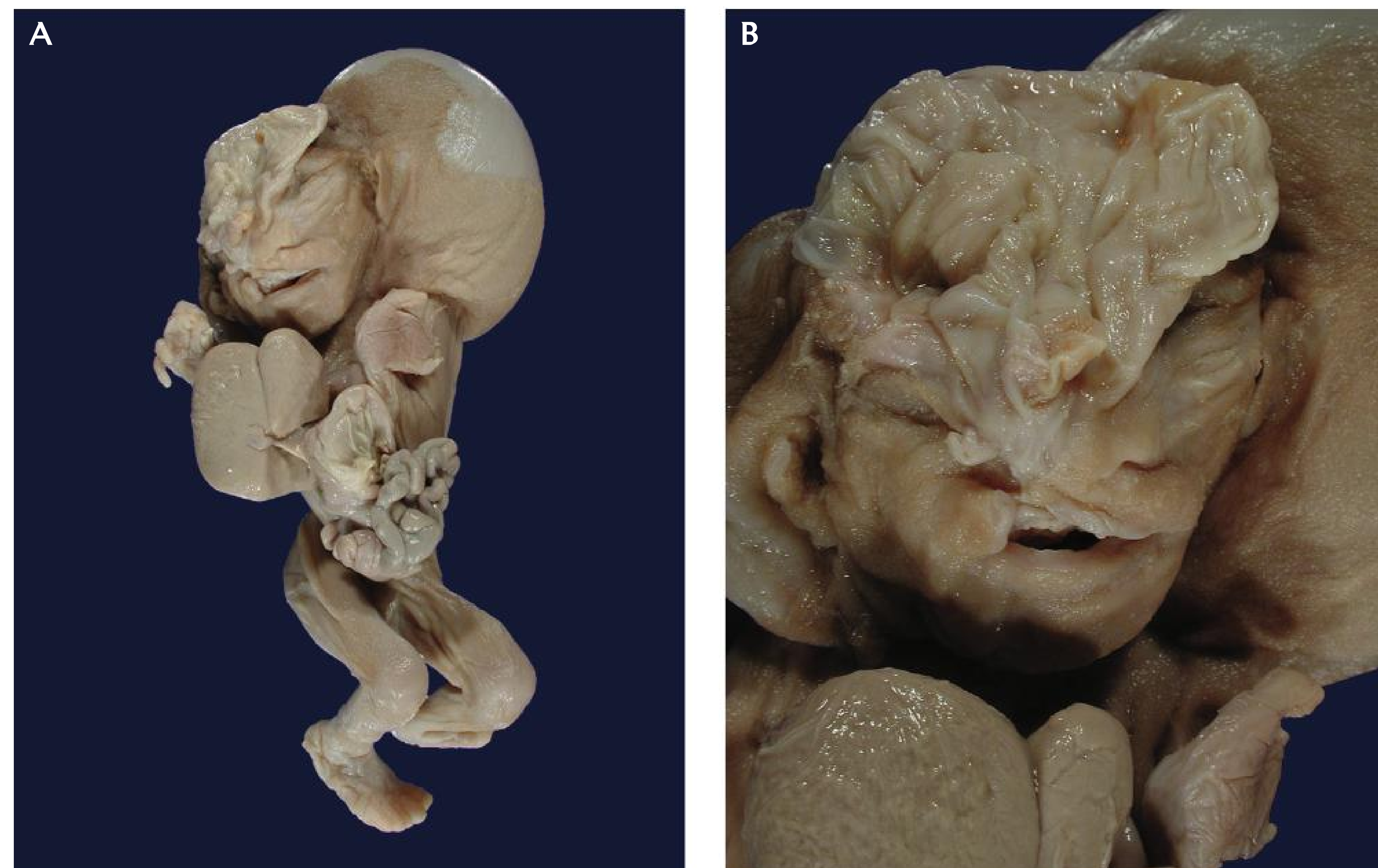


Figura 14-2. Feto humano de 17 semanas del sexo masculino con síndrome de bridas amnióticas. **A.** Vista anterior del feto. **B.** Cara fetal. Obsérvese la morfología craneofacial muy alterada, así como la presencia de gastrosquisis y de un gran higroma quístico cervical



TIPOS DE ALTERACIONES MORFOLÓGICAS

- **Hipoplasia contra hiperplasia.** Alteraciones como resultado del decremento (hipoplasia) o incremento (hiperplasia) en el número de células.
- **Hipotrofia contra hipertrofia.** Alteraciones morfológicas causadas por el decremento o incremento en el tamaño de las células, respectivamente.
- **Agenesia.** Ausencia de un órgano o estructura causada por la falta del primordio; por ejemplo: agenesia pulmonar, agenesia renal, agenesia del cuerpo calloso, etcétera.
- **Aplasia.** Falta de desarrollo de un órgano o estructura, con la presencia de su esbozo orgánico rudimentario, producida por el desarrollo insuficiente del primordio; por ejemplo: aplasia de un lóbulo pulmonar.
- **Atrofia.** Decremento en el desarrollo normal de un tejido u órgano causado por la disminución en el tamaño o número de células.
- **Simplasia.** Fusión de órganos o estructuras que deben desarrollarse de forma independiente, o falta de separación de estructuras que al principio estaban juntas; por ejemplo: ciclopía, sindactilia, riñón en herradura.
- **Esquizoplasia.** Duplicación o separación de estructuras que deben desarrollarse juntas, o falta de fusión de estructuras que en condiciones normales deben unirse; por ejemplo: espina bífida, esternón hendido, labio hendido.



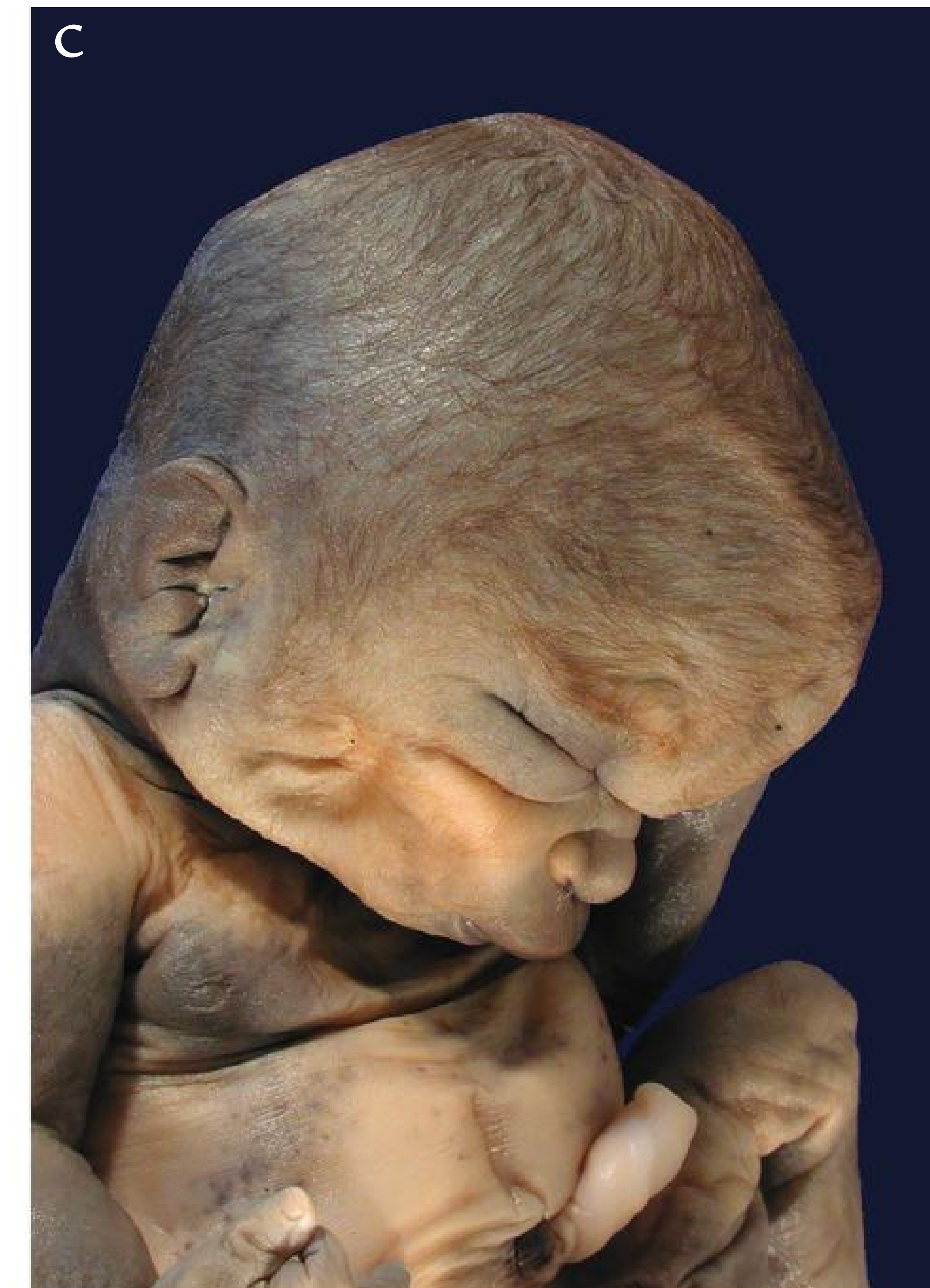


Figura 14-3. Feto humano de 19 semanas del sexo femenino con deformación por oligohidramnios. **A.** Vista lateral derecha del feto. **B, C.** Acercamiento de la cara. Nótese la importante deformación de los miembros derechos y de la cara

- **Ectopia.** Desarrollo de estructuras u órganos fuera de su posición normal; por ejemplo: riñón pélvico, criptorquidia, *ectopia cordis*.
- **Coristoplasia.** Cuando dos órganos ocupan posiciones inversas; por ejemplo: ciclopía en la que la probóscide (nariz en forma alargada) está arriba del ojo u ojos fusionados.
- **Disgenesia.** Desarrollo anómalo de un órgano por la degeneración de sus tejidos; por ejemplo: disgenesia gonadal, anencefalia.
- **Metaplasia.** Transformación de un tejido en otro o desarrollo de un tejido distinto al que se debe formar; por ejemplo: tejido endometrial en la mucosa nasal o en el peritoneo.
- **Atavismo.** Aparición de estructuras ancestrales desde el punto de vista filogenético; por ejemplo: presencia de cola al nacimiento.
- **Atresia.** Ausencia de la luz o cavidad de una estructura hueca; por ejemplo: atresia esofágica, atresia de las tubas uterinas.
- **Estenosis.** Disminución del tamaño de la luz o cavidad de una estructura hueca; por ejemplo: estenosis pilórica, estenosis mitral.
- **Hernia.** Abultamiento formado por la salida de estructuras o tejido a través de una abertura natural; por ejemplo: hernia umbilical, onfalocele.
- **Fístula.** Comunicación entre un órgano y la superficie interna o externa del cuerpo o de otro órgano; por ejemplo: fístula traqueoesofágica, fístula urorrectal.
- **Quiste.** Formación de un saco cerrado que contiene líquido o algún material semisólido; por ejemplo: quiste del conducto tirogloso, quiste uracal.
- **Divertículo.** Formación de una estructura hueca, como una bolsa, saco o tubo, que deriva de un órgano y permanece unida a este; por ejemplo: el divertículo ileal o de Meckel.

Patrones

Las alteraciones morfológicas pueden presentarse de forma aislada o múltiple. La coexistencia de varios defectos morfológicos en un recién nacido puede manifestarse en forma de patrón dismórfico reconocible. Dichos patrones se han dividido en cuatro categorías:

- **Secuencia.** Conjunto de alteraciones morfológicas derivadas de una anomalía inicial; por ejemplo: secuencia de Potter (**Figuras 14-3 y 14-5**).
- **Defectos de campo.** Conjunto de alteraciones morfológicas ocasionadas por un defecto en un campo del desarrollo. Un *campo del desarrollo* es la parte del embrión que reacciona como una unidad coordinada ante los efectos del crecimiento y la diferenciación; por ejemplo: la línea media como un campo del desarrollo que representa el plano alrededor del que se determina la posición de las vísceras (**Figura 14-6**). Existen dos tipos:
  - **Defecto de campo monotópico.** Incluye anomalías contiguas; por ejemplo: labio y paladar hendidos.

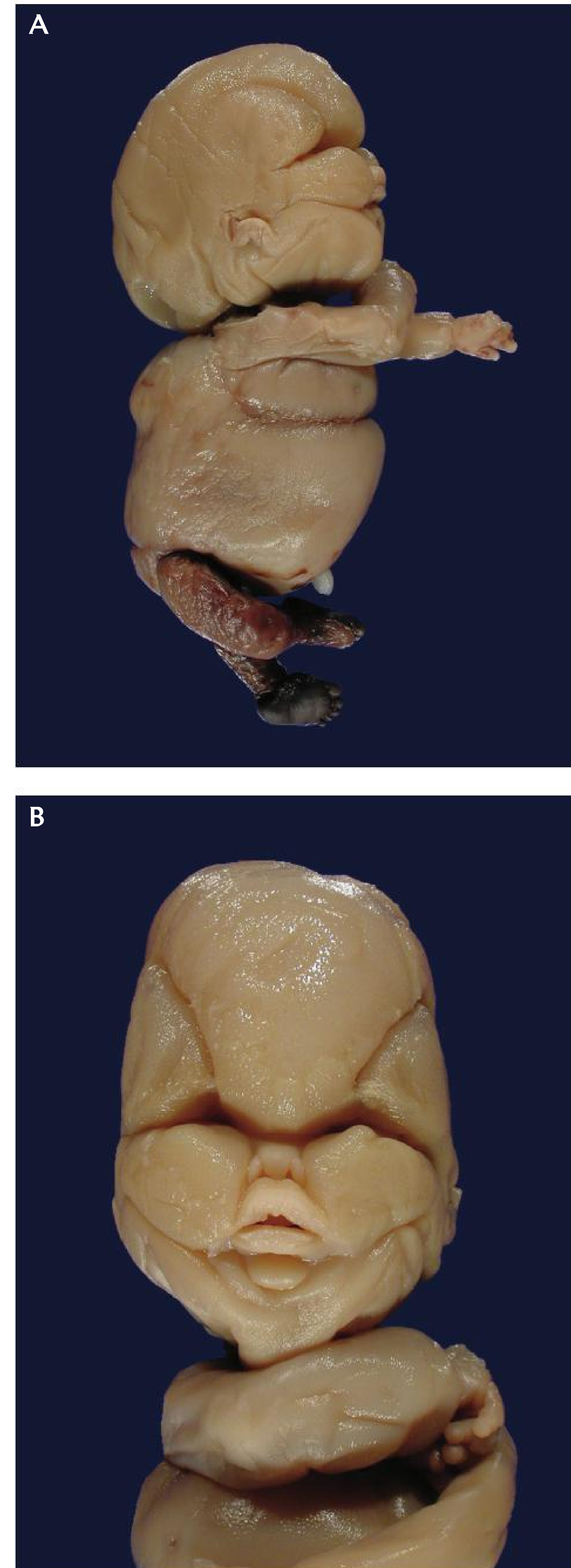


Figura 14-4. Feto humano de 19 semanas del sexo femenino con displasia esquelética. **A.** Vista lateral derecha del feto. **B.** Cara fetal. Obsérvense la desproporción cefalocorporal, el acortamiento de los miembros y lo grotesco de las estructuras faciales

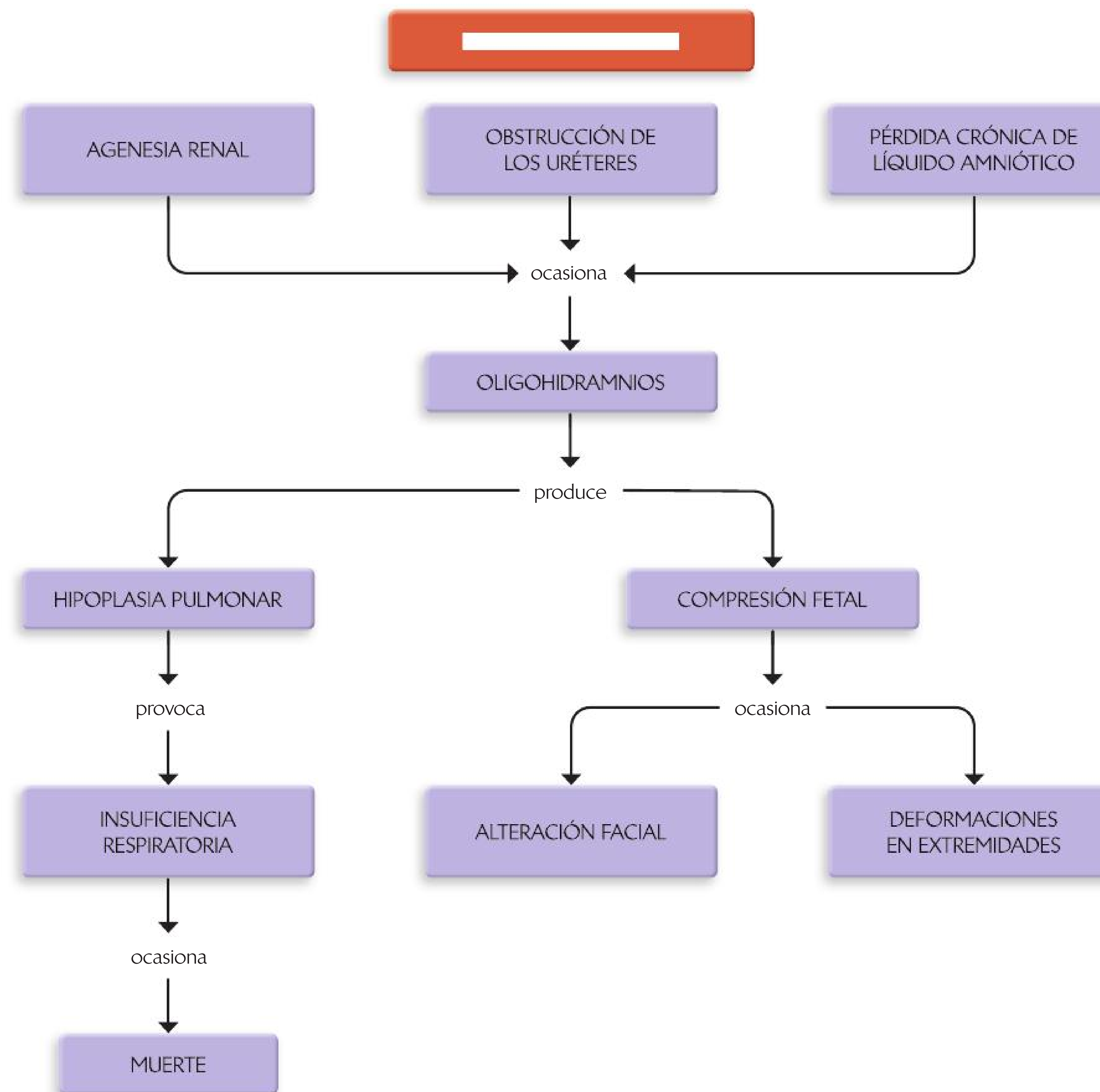


Figura 14-5. Mapa conceptual de la secuencia de Potter

- **Defecto de campo politópico.** Incluye anomalías localizadas a distancia y que se desarrollan de un solo campo por interferencia de un proceso inductivo; por ejemplo: defectos del campo acrorrenal, que incluyen alteraciones de los miembros y renales.

- **Síndrome.** Conjunto de alteraciones morfológicas relacionadas por su patogenia y que no representan una secuencia o un defecto de campo politópico; por ejemplo: síndrome de Crouzon, que es un conjunto de alteraciones craneofaciales ocasionadas por la mutación del gen que codifica la síntesis del receptor del factor de crecimiento fibroblástico 2 (*FGFR2*).
- **Asociación.** Conjunto de anomalías que se combinan y que se observan más frecuentemente de lo esperado por azar y cuya causa común es desconocida, por lo que no puede ser considerado síndrome, secuencia o defecto de campo. Suelen nombrarse con acrónimos; por ejemplo: la asociación VACTERL, que presenta anomalías **V**ertebrales, atresia **A**nal, **C**ardiopatía congénita, fístula **T**raqueoesofágica, atresia **E**sofágica, anomalías **R**enales y anomalías de los miembros (***L****imbs*).

Etiología

Los errores de la morfogénesis son de etiología muy variada, pero en la mayoría de los casos no es posible identificar el agente responsable del defecto y se les considera de causa desconocida o idiopática (50-60%). Las causas conocidas pueden ser de origen cromosómico (6-7%), genético (7-8%), teratógeno (7-10%) o multifactoriales (20-25%).

Alteraciones cromosómicas

Los errores de la morfogénesis producidos por alteraciones cromosómicas generalmente muestran un fenotipo característico



Figura 14-6. Feto humano de 18 semanas del sexo masculino con un defecto de campo de la línea media. **A.** Vista anterior del feto. **B.** Vista posterior. **C.** Vista lateral derecha. Nótense los múltiples defectos en la línea media: labio y paladar hendido medial, onfalocele y espina bífida. Obsérvese también la importante desproporción del tamaño de la cabeza con respecto al cuerpo, aparentemente por acortamiento de este último, y una gran zona hiperpigmentada que abarca toda la cara; los miembros inferiores muy deformados en posición varo

y se presentan en aproximadamente el 0.7% de los recién nacidos vivos, en más del 50% de los abortos espontáneos y en el 2% de los embarazos de las mujeres mayores de 35 años. Se deben a la no disyunción de los cromosomas o las cromátides durante la meiosis o la mitosis, y pueden ser de origen paterno o materno. Las alteraciones cromosómicas pueden ser numéricas o estructurales (**Capítulo 3**).

Alteraciones cromosómicas numéricas

Las alteraciones cromosómicas numéricas se deben a un mayor o menor número de cromosomas y pueden ser de dos tipos: las euploidías y las aneuploidías.

- En las euploidías, el número de cromosomas que está presente es un múltiplo exacto del número haploide de la especie (n). Puede haber triploidías (3n = 69 cromosomas), tetraploidías (4n = 92 cromosomas), pentaploidías (5n = 115 cromosomas), etcétera. Su origen suele ser la fertilización de un ovocito por más de un espermatozoide, poliespermia o un error en la meiosis. Son causa de aborto y no suelen ser compatibles con la vida posnatal.
- En las alteraciones cromosómicas aneuploides pueden faltar o sobrar cromosomas, pero su número no corresponde a un múltiplo exacto del número haploide. Pueden afectar a los cromosomas sexuales o a los autosomas. Si falta un cromosoma y por lo tanto solo hay 45, reciben el nombre de *monosomías*; si sobra un cromosoma y en consecuencia están presentes 47, se designan como *trisomías*; si sobran dos, el número de cromosomas será de 48 y se denominan *tetrasomías*; si sobran tres, habrá 49 y se llaman *pentasomías*,

etcétera. Se deben a errores en la meiosis o en la mitosis. En los seres humanos, la única monosomía compatible con la vida posnatal es la monosomía 45,X o síndrome de Turner, aunque se estima que aproximadamente el 50% de los fetos portadores de esta cromosomopatía son abortados espontáneamente (**Figura 14-7**). Esta monosomía se debe a que solo está presente un X, faltando el otro cromosoma X o un cromosoma Y. Entre las trisomías producidas por autosomas que pueden encontrarse en la vida posnatal están la trisomía 21 o síndrome de Down (47,XX+21 o 47,XY+21) (**Figuras 14-8 y 14-9**), la trisomía 18 o síndrome de Edwards (47,XX+18 o 47,XY+18) y la trisomía 13 o síndrome de Patau (47,XX+13 o 47,XY+13) (**Figura 14-10**). Entre las trisomías de los cromosomas sexuales, la más frecuente es el síndrome de Klinefelter, en el que hay un cromosoma X de más (47,XXY). En los recién nacidos vivos se han informado muchas otras trisomías o monosomías, pero su frecuencia es muy baja. Por el contrario, en los recién nacidos muertos y en los abortos espontáneos se ha encontrado y con alta frecuencia un gran número de aneuploidías, por ejemplo, la trisomía del cromosoma 16, que es la cromosomopatía más habitual en los abortos espontáneos. Estas alteraciones presentan diferente gravedad y fenotipo. Para conocer las características morfológicas principales de estos síndromes cromosómicos, se puede consultar el **Cuadro 3-1**.

Alteraciones cromosómicas estructurales

Son alteraciones en la estructura de los cromosomas que se pueden detectar en un microscopio. Se producen por la rotura de uno o más cromosomas seguida por un reordenamiento en una combinación anómala o pérdida parcial de este. Pueden ser producidas por factores ambientales como radiaciones, fármacos, productos químicos y virus. La alteración que produzcan dependerá de qué les suceda a los fragmentos rotos.

Estos reordenamientos genéticos en los cromosomas pueden ser equilibrados o desequilibrados. Los reordenamientos equilibrados son aquellos en donde no se pierde nada de la información genética, sino solo se redistribuye en el mismo o diferente cromosoma, mientras que en los reordenamientos desequilibrados sí hay ganancia o pérdida de información genética.

Reordenamientos equilibrados. Generalmente no producen un fenotipo característico, pero sí constituyen una amenaza

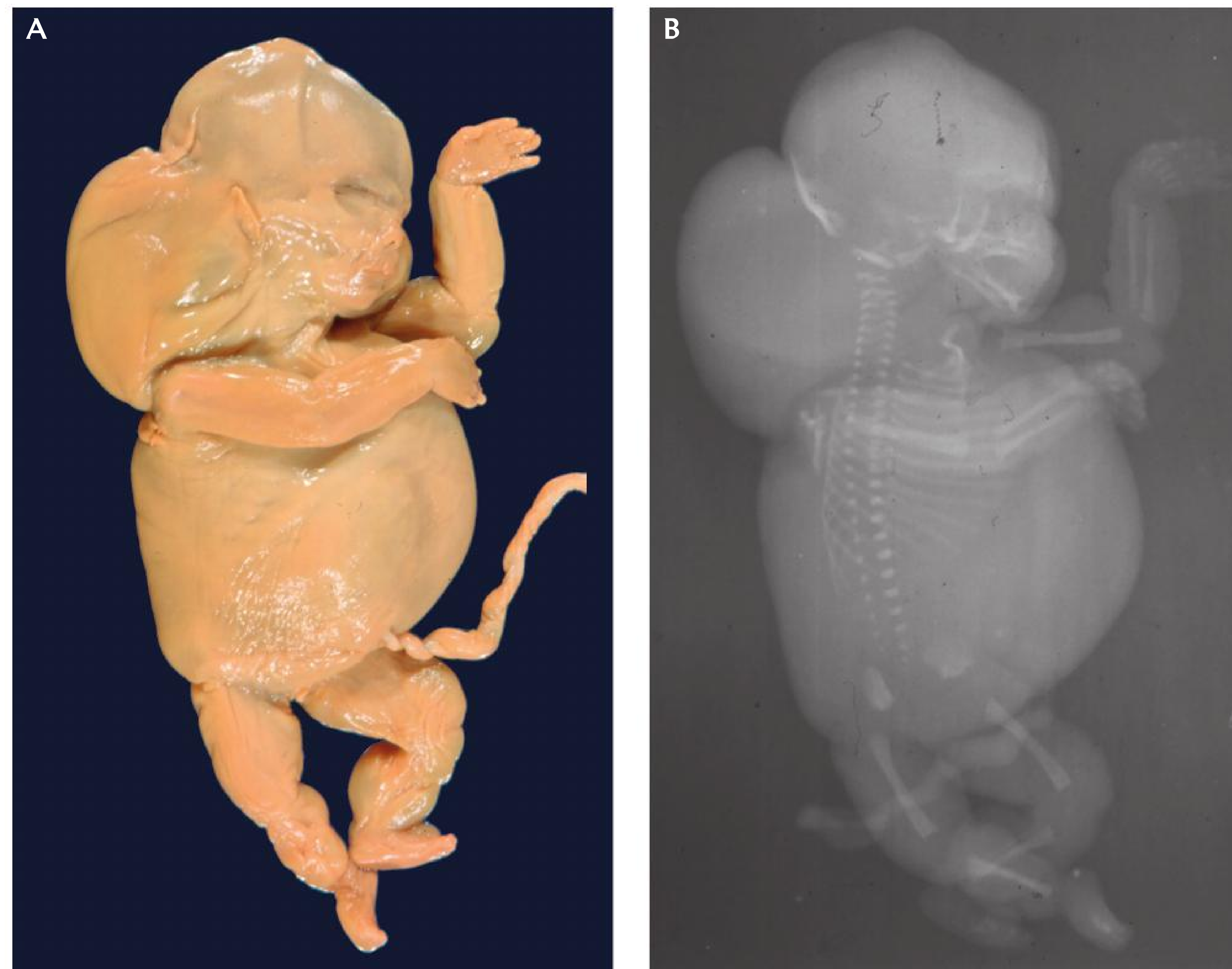


Figura 14-7. Feto humano de 14 semanas del sexo femenino, con fenotipo de síndrome de Turner. **A.** Vista oblicua anterior del feto. **B.** Radiografía *post mortem* en la misma posición que la fotografía. Nótense el edema generalizado y el higroma quístico cervical sugerente del síndrome de Turner



Figura 14-8. Feto humano de 20 semanas del sexo masculino, con fenotipo sugerente de síndrome de Down. **A.** Vista anterior del feto. B. Cara fetal. **C.** Mano derecha del feto. Obsérvense la oblicuidad mongoloide de las aberturas palpebrales y el pliegue palmar único en la mano

para la siguiente generación porque los individuos que los tienen se convierten en "portadores", ya que un porcentaje de sus gametos llevan los cromosomas afectados, transformándose el reordenamiento en una mutación. Hay dos grupos de reordenamientos cromosómicos equilibrados:

- **Inversión.** Es un giro o cambio en el sentido de un fragmento cromosómico y, por lo tanto, del orden de los locus (lugar en donde se encuentran los genes). La inversión no implica pérdida de información genética, sino su reordenamiento lineal. Esta alteración requiere de dos roturas seguidas de la reinserción del fragmento invertido. Si en el fragmento va incluido el centrómero, se denomina ***pericéntrica***, y si no lo incluye es ***paracéntrica*** (**Figura 14-11A**). Generalmente el fenotipo es normal. La más frecuente es una inversión pericéntrica en el cromosoma 9 –inv(9)(p11q12)–, que no tiene efecto deletéreo y aparentemente no aumenta el riesgo de aborto ni de descendencia desequilibrada.
- **Translocación.** Es la alteración estructural más importante, por las posibilidades tan variadas de expresión clínica y las consecuencias genéticas. Es el desplazamiento de un segmento de un cromosoma a otro cromosoma no homólogo, es decir, a un nuevo lugar en el genoma. Hay dos tipos de translocaciones:
  - **Translocación recíproca.** Es el intercambio recíproco de un segmento entre cromosomas no homólogos (**Figura 14-11B**). Son el tipo más frecuente de reordenamiento cromosómico, encontrándose en 1 por cada 500 recién nacidos vivos. La translocación recíproca no es nociva para el individuo que la tiene, ya que no hay pérdida o ganancia de información genética, sino solo un reordenamiento de su material genético; casi siempre el fenotipo es normal, pero estas personas pueden producir gametos genéticamente desequilibrados por problemas de entrecruzamiento de los cromosomas en la meiosis. Si estos gametos participan en la fecundación, muy a menudo dan lugar a monosomías o trisomías parciales, produciendo una serie de defectos morfológicos al nacimiento. Solo el 50% de los descendientes de padres heterocigóticos para una translocación recíproca sobrevivirán.
  - **Translocación robertsoniana.** También se conoce como ***fusión céntrica*** e implica roturas en el extremo

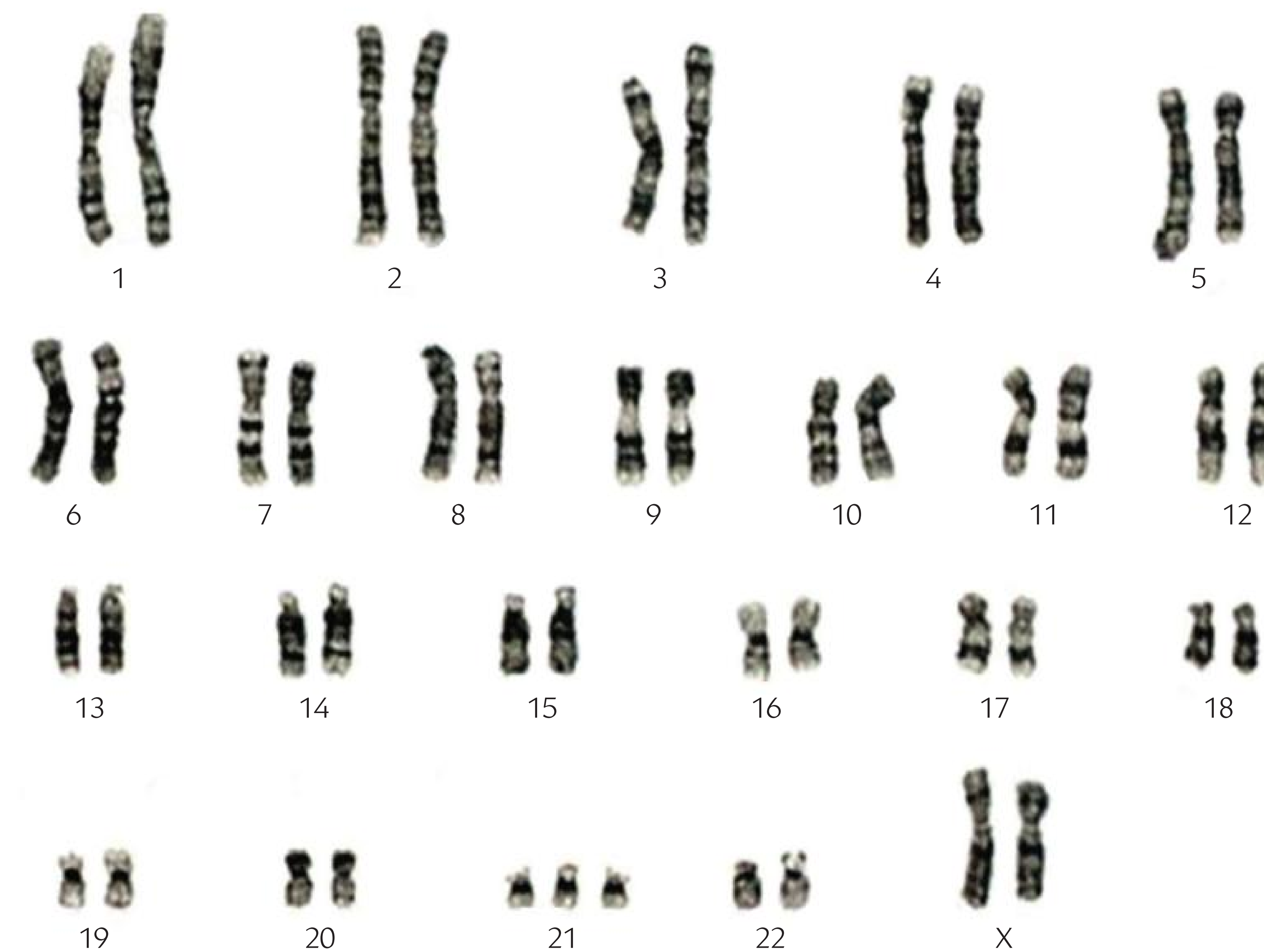


Figura 14-9. Cariotipo de trisomía 21

final de los brazos cortos de dos cromosomas acrocéntricos no homólogos (Figura 14-11C). Los pequeños fragmentos acéntricos generalmente se pierden y los segmentos cromosómicos grandes se fusionan por sus regiones centroméricas, dando lugar a un nuevo cromosoma grande metacéntrico o submetacéntrico. El cariotipo resultante tendrá solo 45 cromosomas, con el cromosoma translocado formado por los brazos largos de los dos cromosomas. El fenotipo de la persona que la presenta es normal, pero existe riesgo de generar gametos desequilibrados y descendencia anómala. Este tipo de translocación puede ocurrir entre los cromosomas 14 y 21, lo que puede producir un síndrome de Down sin ser una trisomía 21, ya que en estos casos si el gameto lleva en uno de sus cromosomas 14 el fragmento translocado, genéticamente será suficiente para que, junto con sus dos cromosomas 21, se comporte como si fuera una trisomía.

Reordenamientos desequilibrados. En estos el fenotipo puede ser normal o anómalo, y constituyen una amenaza para la siguiente generación porque los individuos que las tienen son "portadores", ya que un porcentaje de sus gametos lleva los cromosomas afectados, transformándose el reordenamiento en una mutación. Hay cinco tipos de reordenamientos cromosómicos desequilibrados: deleción, duplicación, cromosoma en anillo, isocromosomas y cromosoma dicéntrico.

- **Deleción.** Es la pérdida de una porción de un cromosoma por diversos mecanismos (Figura 14-12A). La deleción condiciona un estado de hemicigosis para los genes del material suprimido, es decir, que solo hay una copia de estos genes en el cromosoma homólogo no afectado. Forman parte de los llamados *síndromes de genes contiguos*. Por ejemplo: síndrome de *cri-du-chat* (del 5p, de origen materno o paterno), síndrome de Prader-Willi (del 15q12, de origen paterno), síndrome de Angelman (del 15q12, de origen materno) y síndrome de Williams (del 17q11.23, de origen materno o paterno). También pueden encontrarse pequeñas deleciones, denominadas *microdeleciones*, que afectan a una porción muy pequeña de un cromosoma, como la microdeleción 22q11.2 (del 22q11.2, de origen materno o paterno) (Figura 14-13) (**Síndrome CATCH-22. Microdeleción 22q11.2**).
- **Duplicación.** Es la repetición de un fragmento de un cromosoma a continuación del fragmento original (Figura 14-12B). El error surge en la síntesis del DNA, por una alteración en la reorganización estructural del cromosoma o por un entrecruzamiento defectuoso en la meiosis. Las duplicaciones no suelen ser nocivas y son una fuente de nuevo material genético para los cambios evolutivos.
- **Cromosoma en anillo.** Se forman por dos roturas en un mismo cromosoma, cuyos extremos rotos se vuelven a unir adquiriendo una morfología anular. Generalmente los fragmentos rotos se pierden.
- **Isocromosoma.** Es un cromosoma al que le falta uno de los brazos y en el que el otro está duplicado, es decir, tiene dos brazos largos o dos cortos (Figura 14-12C). Produce una monosomía parcial debido a que le falta uno de los brazos, y una trisomía parcial ya que tiene un brazo duplicado. Se origina durante la meiosis o la mitosis, cuando la división del centrómero ocurre en un plano horizontal en

vez de vertical. Se asocia con ciertas enfermedades, como en el caso de algunas pacientes con el síndrome de Turner que tienen un isocromosoma del brazo largo del cromosoma X [i(Xq)], así como el isocromosoma del brazo corto del cromosoma 18 [i(18p)] y el isocromosoma del brazo corto del cromosoma 12 [i(12p)]. También se ha visto en tumores sólidos y neoplasias sanguíneas.

- **Cromosoma dicéntrico.** Es un tipo muy raro de reordenamiento cromosómico en el que dos segmentos cromosómicos se rompen (de diferentes cromosomas o de las cromátides del mismo cromosoma), cada uno con un centrómero, y se fusionan en los extremos, con pérdida de los fragmentos acéntricos (**Figura 14-12D**). Es más frecuente observarlo en los cromosomas sexuales.

SÍNDROME CATCH-22. MICRODELECIÓN 22q11.2

El síndrome CATCH-22 corresponde a un conjunto de alteraciones: defectos **C**ardíacos, **A**nomalía facial, hipoplasia **T**ímica, paladar hendido (***C**left*) e **H**ipocalcemia (glándulas paratiroides ausentes o incompletas), y cuya etiología es la microdeleción 22q11, que es una anomalía cromosómica estructural. La expresión fenotípica de este síndrome es muy variable (**Figura 14-13A**) y reúne a pacientes con fenotipo de síndromes relacionados como el de DiGeorge, el velocardiofacial, el



Figura 14-10. Feto humano de 11 semanas del sexo masculino, con fenotipo que sugiere síndrome de Patau. **A.** Vista anterior del feto. **B.** Acercamiento de la cara del feto. **C.** Acercamiento de los genitales masculinos. Obsérvense las alteraciones faciales que sugieren el síndrome y que en este caso cursa con holoprosencefalia

cardiofacial y los defectos cardíacos aislados del tipo conotroncal; todos tienen en común presentar la microdeleción 22q11. Se debe aclarar que estos síndromes también pueden aparecer sin la microdeleción o pueden ser de otra etiología y, por lo tanto, estos pacientes no se considerarían como portadores del síndrome CATCH-22.

La microdeleción se localiza en el brazo largo del cromosoma 22 y abarca una región de 1.5 a 3 megabases que compromete a 30-40 genes. Se ha visto que uno de los genes faltantes, el *TBX1*, que se sitúa en la parte central de la microdeleción, está relacionado con la alteración cardíaca y el paladar hendido. Otro gen cercano, el *COMT*, parece estar vinculado con el aumento en el riesgo de estos pacientes de presentar enfermedades mentales y problemas de conducta.

Esta microdeleción es un acontecimiento relativamente frecuente presentado por 1 de cada 4 000 nacidos vivos, pero con una expresión variable: desde los que exhiben todas las alteraciones hasta los que tienen solo una voz hipernasal o alteraciones de la conducta. Alrededor del 75% de los pacientes muestran la alteración ***de novo***, lo cual significa que fue un suceso en la fertilización o el desarrollo temprano, es decir, que no la heredaron de sus padres; los pacientes con la microdeleción tienen una probabilidad del 50% de transmitirla a su descendencia, y sus hijos pueden presentar un fenotipo variable que puede ser más o menos grave que el de su progenitor.

La técnica que se utiliza para detectar esta anomalía cromosómica es la de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH, *fluorescence in situ hybridization*), que consiste en hibridar los cromosomas con una sonda de DNA fluorescente específica para la región de la microdeleción 22q11 (**Figura 14-13B**).

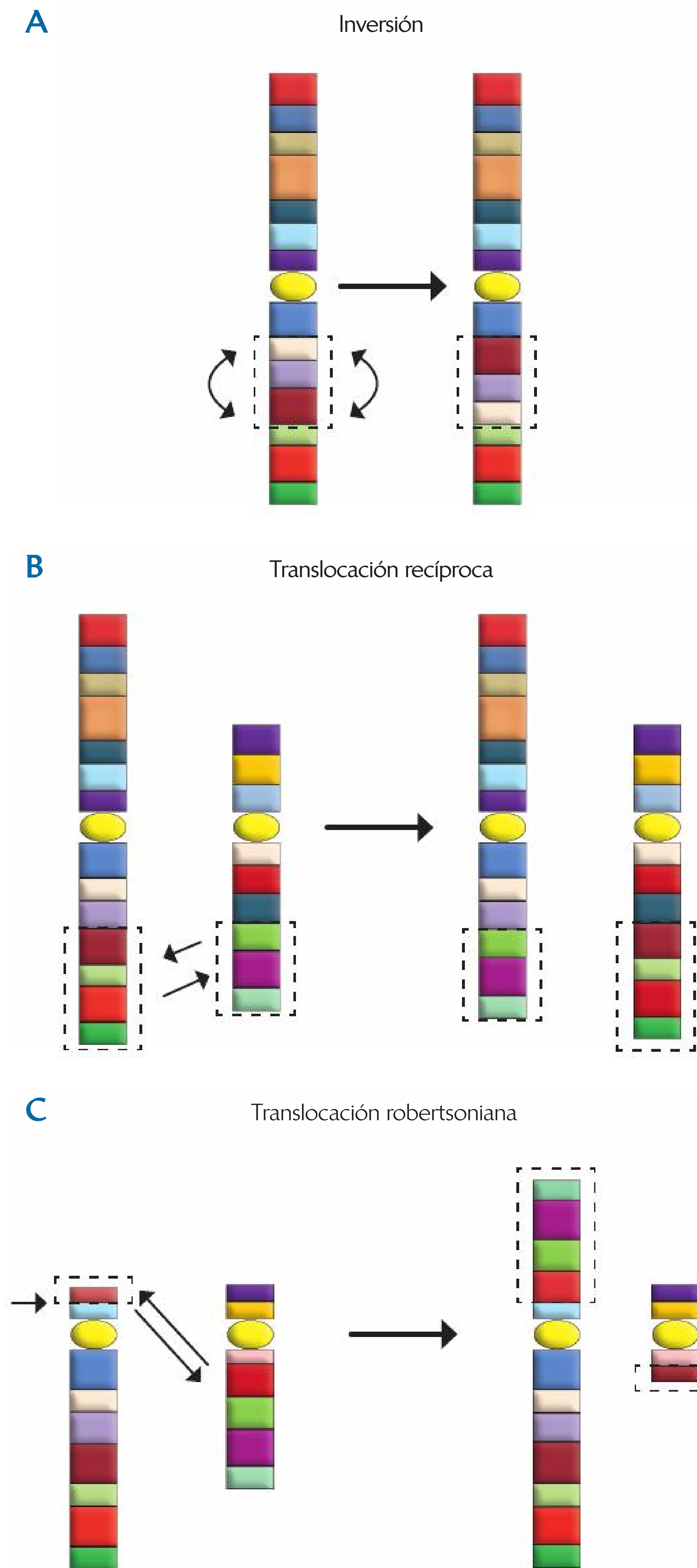


Figura 14-11. Esquemas de los diferentes tipos de alteraciones cromosómicas estructurales con reordenamiento equilibrado. **A.** Inversión. **B.** Translocación recíproca. **C.** Translocación robertsoniana

Alteraciones genéticas

Las alteraciones genéticas se deben a la mutación de un alelo (forma alternativa de un gen que se halla en el mismo locus de los cromosomas homólogos) que produce un cambio que lleva a la pérdida de su función y que se hereda de acuerdo con las leyes mendelianas. Generalmente son nocivas y muchas de ellas letales; pueden afectar a los autosomas o a los cromosomas sexuales y en cualquiera de ellos pueden ser dominantes o recesivas. Se han descrito aproximadamente 5 000 fenotipos, de los cuales el 54% son de herencia autosómica dominante, el 36% autosómica recesiva y el 10% ligados al sexo. Pueden ser producidas por agentes ambientales, como las radiaciones y algunos agentes químicos, especialmente los carcinógenos.

- **Herencia autosómica dominante.** Es en la que la mutación en uno de los alelos es suficiente para mostrar el fenotipo de la enfermedad, es decir, que en estado de heterocigosis (un alelo normal y el otro mutado) el individuo presenta la enfermedad. El alelo mutado se localiza en los autosomas, o sea, en cualquier cromosoma que no sea X o Y. Los pacientes afectados tienen a uno de sus progenitores con la alteración, a no ser que sea una mutación ***de novo***. Estas personas tienen una probabilidad del 50% de heredar la enfermedad a su descendencia, mientras que los hijos no afectados tendrán a su vez hijos sanos, y puede afectar por igual a hombres y mujeres. La herencia es vertical, lo cual significa que pasa de una generación a la otra (**Figura 14-14**). Algunos ejemplos son la acondroplasia (**Figura 14-15**), la

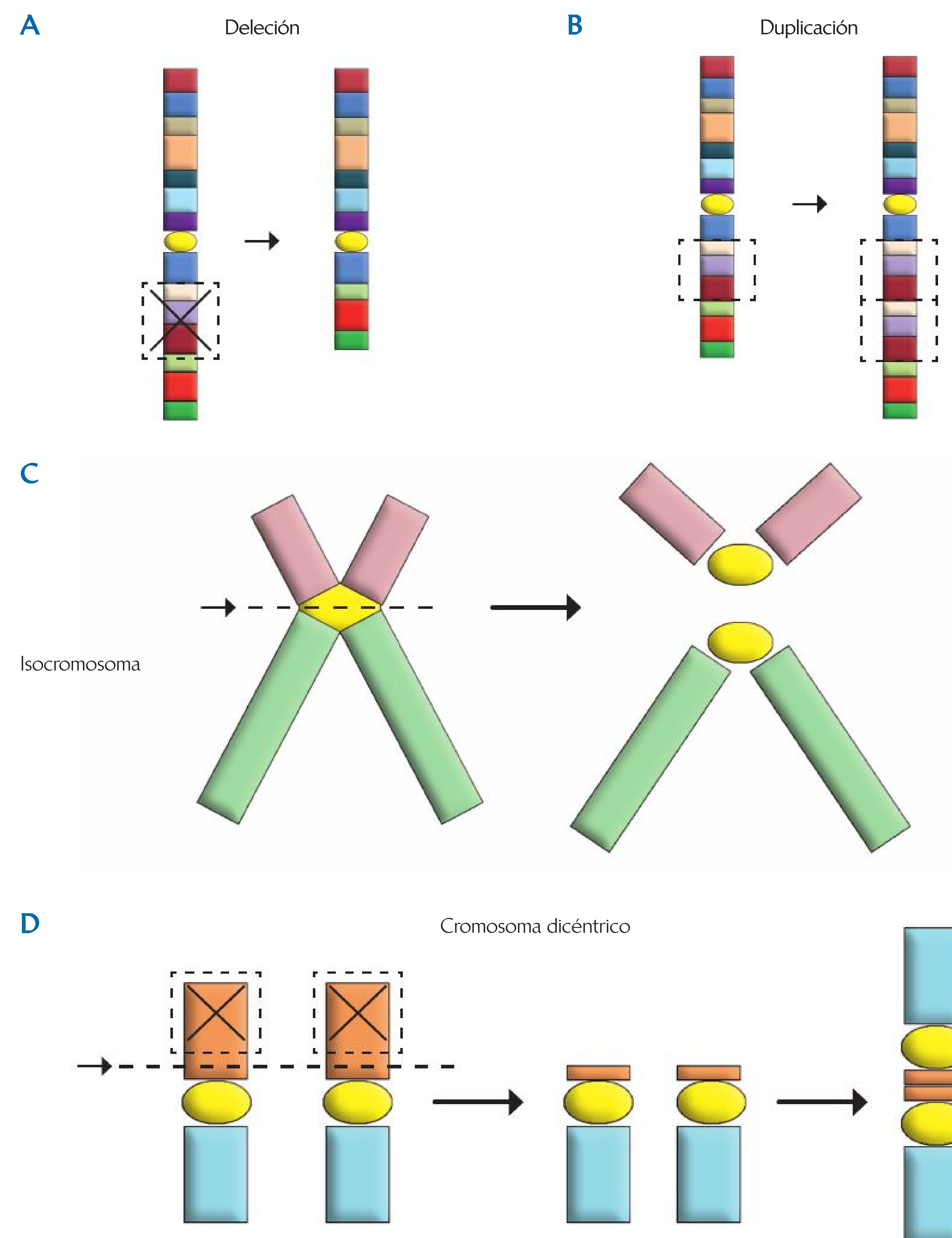


Figura 14-12. Esquemas de los diferentes tipos de alteraciones cromosómicas estructurales con reordenamiento desequilibrado. A. Deleción. B. Duplicación. C. Isocromosomas. D. Cromosoma dicéntrico

enfermedad de Huntington, la neurofibromatosis y la hipercolesterolemia familiar.

- **Herencia autosómica recesiva.** Es en la que, para que se exprese la enfermedad, los dos alelos deben estar mutados, o sea, que la enfermedad se presenta en estado de homocigosis (los dos alelos mutados). Los alelos están en los autosomas, no en los cromosomas sexuales X o Y. Los afectados son los hijos de padres sanos portadores, es decir, heterocigóticos (tienen un alelo mutado y el otro normal), que tienen una probabilidad del 25% de tener un hijo afectado. La descendencia afectada solo tendrá descendencia afectada si su pareja está también afectada o si es sana pero portadora. Hay una mayor probabilidad de presentar este tipo de enfermedad si hay consanguinidad, y afecta igual a hombres que a mujeres. La herencia es horizontal, lo que quiere decir que afecta a una generación y puede saltar varias generaciones sin manifestarse (**Figura 14-16**). **Algunos ejemplos son** la fibrosis quística, la hiperplasia suprarrenal congénita, la microcefalia y la enfermedad de Tay-Sachs.
- **Herencia ligada al X dominante.** Es cuando el alelo del cromosoma X está alterado y es dominante sobre el normal, por lo que solo se necesita la mutación de un alelo para que se exprese la enfermedad. Habitualmente ocurre con mayor frecuencia en mujeres, dado que pueden heredar el



Figura 14-13. Síndrome CATCH-22. **A.** Facies de un niño recién nacido con el síndrome. **B.** Fotomicrografía de la prueba de FISH en la que se observan marcados con el fluorocromo verde los cromosomas 22, y con el fluorocromo rojo la secuencia correspondiente a la microdeleción 22q11. Como se aprecia en la imagen correspondiente, uno de los cromosomas 22 (fluorocromo verde) también presenta el fluorocromo rojo, es decir, tiene la secuencia, y en el otro cromosoma 22 no se observa el fluorocromo rojo, o sea, que carece de la secuencia, por lo que tiene la microdeleción 22q11. **C.** Fotografía de un corazón con interrupción del arco aórtico, que es la cardiopatía que presentaba el paciente

alelo mutado tanto de un padre como de una madre afectados. Una mujer afectada tiene una probabilidad del 50% con cada hijo o hija (independientemente de su sexo) de que este herede el alelo mutado y desarrolle la enfermedad, mientras que un hombre afectado trasmitirá el alelo mutado y, por lo tanto, la enfermedad, a todas sus hijas pero a ninguno de sus hijos. Algunos ejemplos son el raquitismo hipofosfatémico y el síndrome de Rett.

- **Herencia ligada al X recesiva.** Es cuando el alelo del cromosoma X está alterado y es recesivo sobre el normal, por lo que es necesario que estén los dos alelos mutados para que se exprese la enfermedad. Suele ocurrir con mayor frecuencia en los hombres dado que tienen un solo cromosoma X, por lo que, si heredan el alelo mutado, desarrollarán la enfermedad; sin embargo, las mujeres, al tener dos cromosomas X, y si solo heredan un alelo mutado, serán portadoras pero no desarrollarán la enfermedad, ya que para esto tendrían que heredar los dos alelos mutados. Una mujer afectada por una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X transmitirá el alelo mutado a todos sus descendientes: todas las hijas serán portadoras (pero no afectadas) y todos los hijos se verán afectados por la enfermedad. Por el contrario, un hombre afectado trasmitirá el alelo mutado a todas sus hijas, que serán portadoras, pero a ninguno de sus hijos. Una mujer portadora tiene una probabilidad del 50% con cada hijo o hija (independientemente de su sexo) de que este herede el alelo mutado; si lo hereda un niño, desarrollará la enfermedad, y si lo hereda una niña, será portadora. Algunos ejemplos son la hemofilia A y la distrofia muscular de Duchenne.

Alteraciones ambientales

Son los agentes que pueden causar defectos al nacimiento cuando interfieren con el desarrollo del embrión o del feto; a

estos agentes se les denomina ***teratógenos***. Los agentes teratogénicos actuarán en un organismo en desarrollo dependiendo de ciertas condiciones, como son el genotipo específico, el momento del desarrollo en el que actúan, su naturaleza y su dosis (**Principios de la teratogénesis**). Los teratógenos se clasifican en físicos, químicos, farmacológicos y metabólicos.

PRINCIPIOS DE LA TERATOGÉNESIS

1. La susceptibilidad a un teratógeno depende del genotipo del embrión/feto y de la manera como interactúa con los factores ambientales.
2. La susceptibilidad a un teratógeno varía dependiendo del momento del desarrollo en el que se presenta la exposición. La etapa embrionaria es la más susceptible.
3. Los agentes teratógenos actúan de forma específica en células y tejidos en desarrollo, iniciando una embriogénesis anómala. Los mecanismos específicos incluyen mutación, alteraciones cromosómicas, interferencia mitótica, pérdida de precursores, alteración de las fuentes de energía, cambios en la membrana celular, inhibición enzimática, etcétera.
4. Las manifestaciones finales del desarrollo anómalo pueden ser muerte, alteraciones morfológicas, retraso en el crecimiento y alteraciones funcionales.
5. El acceso de los teratógenos a los tejidos en desarrollo depende de su naturaleza. Las radiaciones ionizantes, las moléculas liposolubles o la mayoría de los fármacos llegan fácilmente a los tejidos del embrión/feto. Un factor ambiental tiene una mayor probabilidad de afectar el desarrollo si accede más fácilmente al microambiente del embrión/feto.
6. La gravedad de las alteraciones presenta un incremento directamente proporcional a la dosis, desde el efecto nulo hasta la muerte.

Teratógenos físicos

- **Radiaciones atómicas**, que causan microcefalia y retraso psicomotor.
- **Rayos X**, que producen aborto, microcefalia, hidrocefalia, defectos oculares y retraso en el crecimiento.
- **Hipertermia**, que ocasiona defectos del cierre del tubo neural, microcefalia, defectos del desarrollo en cara y cuello y microftalmia.
- **Mecánicos**, como gestación múltiple, anomalías o tumores uterinos, bandas amnióticas u oligohidramnios, que ocasionan múltiples alteraciones morfológicas y deformaciones.

Teratógenos químicos

- **Alcohol**, que da lugar al síndrome de alcoholismo fetal y que puede producir la muerte del embrión/feto, parto prematuro, retraso en el crecimiento, retraso psicomotor y alteraciones morfológicas como dismorfia facial, paladar hendido y cardiopatía congénita.
- **Nicotina**, **cocaína**, **marihuana** y **opiáceos**, que producen fundamentalmente alteraciones en el sistema nervioso central.
- **Metilmercurio**, agente químico utilizado en la industria que puede producir parálisis cerebral, microcefalia, retraso psicomotor y ceguera.
- **Bifenilos policlorinados**, que causan muerte prenatal, retraso del crecimiento, hiperpigmentación de la piel y anexos, hipoplasia de las uñas y calcificaciones anómalas.
- **Solventes industriales**, como el metilcelosolve y el etilenglicol, que causan retraso mental, alteraciones faciales, malformaciones musculoesqueléticas y otras alteraciones funcionales del sistema nervioso.

Teratógenos farmacológicos

Hay un gran número de fármacos que se han informado como teratógenos; sin embargo, otros tienen un riesgo muy bajo o

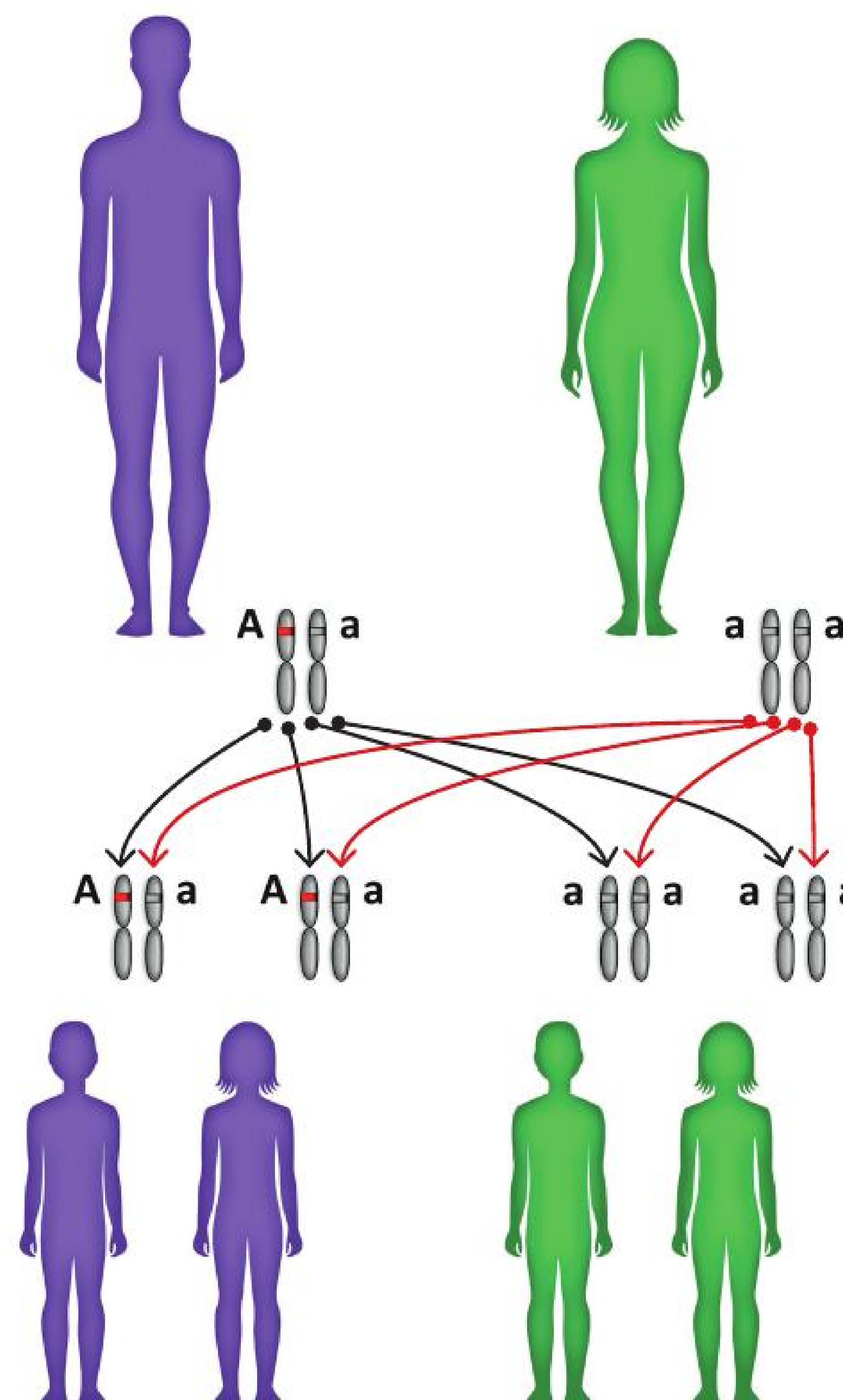


Figura 14-14. Esquema de herencia autosómica dominante. Las siluetas en morado son los individuos que expresan la enfermedad. La letra "A" indica el alelo alterado dominante. La letra "a" señala el alelo normal



Figura 14-15. Feto humano masculino de 30 semanas con acondroplasia. **A.** Vista anterior. **B.** Vista lateral derecha. **C.** Acercamiento de los miembros superiores. **D.** Acercamiento de los miembros inferiores. Nótense el importante acortamiento de los miembros superiores e inferiores y la desproporción céfalo-corporal (se agradece a la Dra. Jessica González Fernández de la Universidad de Costa Rica por habernos permitido fotografiar este feto que forma parte de su acervo de material biológico)

mínimo y se pueden administrar, en caso necesario, siempre y cuando se tengan en cuenta la dosis, el momento del desarrollo y si el beneficio para la madre y el hijo supera los riesgos.

- **Talidomida**, que sin lugar a dudas ha sido el fármaco que más impacto ha tenido en la historia por sus efectos teratogénicos. Fue comercializado entre los años 1958 y 1963 como sedante y como calmante de las náuseas durante los primeros meses del embarazo. Como sedante tuvo un gran éxito, ya que en un principio se creyó que no causaba casi ningún efecto secundario. Este medicamento, cuando se administró a mujeres embarazadas, provocó el nacimiento de miles de niños afectados de focomelia, anomalía congénita que se caracteriza por la carencia o excesiva cortedad de los miembros. La tragedia de la talidomida llevó a un mayor control de los efectos adversos de los fármacos y a numerosas investigaciones sobre teratogénesis.
- **Antibióticos**, como la estreptomicina y la kanamicina, que producen sordera, y la tetraciclina, que causa pigmentación en las piezas dentarias.
- **Anticoagulantes dicumarínicos**, que producen alteraciones morfológicas del sistema nervioso, atrofia óptica,

cardiopatía congénita, epífisis punteada y retraso en el crecimiento.

- **Anticonvulsivos**, como difenilhidantoína, fenobarbital, ácido valproico, carbamazepina, parametadiona y trimetadiona, así como diazepam; producen alteraciones importantes y todos ellos afectan el desarrollo del sistema nervioso, dando un espectro de alteraciones como defectos del cierre del tubo neural, microcefalia e hidrocefalia. El ácido valproico, la carbamazepina, la parametadiona y el diazepam además producen cardiopatías congénitas.
- **Antineoplásicos**, que por su naturaleza son potentes teratógenos, como la aminopterina, la ciclofosfamida o el metotrexato, que pueden producir desde la muerte hasta un espectro de malformaciones que incluyen gran parte de los aparatos y sistemas.
- **Hormonas sexuales**, que administradas farmacológicamente pueden afectar el desarrollo genital, como los andrógenos, el dietilestilbestrol y los progestágenos, que masculinizan fetos femeninos. En los fetos masculinos, el dietilestilbestrol además produce anomalías urogenitales y los progestágenos pueden causar hipospadias. Los anticonceptivos pueden provocar la asociación VACTERE (alteraciones en las vértebras, ano, corazón, tráquea, esófago, riñón y miembros).
- **Antieméticos**, como la meclizina, que produce cardiopatías congénitas.
- **Antitiroideos**, como el propiltiouracilo, que causa lesión neurológica e hipotiroidismo.
- **Cloroquina**, que se utiliza para prevenir el paludismo, provoca sordera, defectos oculares y polidactilia.
- **Quinina**, un antipalúdico, causa hidrocefalia, alteraciones faciales y vertebrales, cardiopatía congénita y afecciones de los miembros.
- **Carbonato de litio**, antidepresivo que produce defectos de cierre del tubo neural y una cardiopatía congénita conocida como *enfermedad de Ebstein*.
- **Vitaminas**, como la vitamina A, que administrada farmacológicamente a dosis elevadas puede dar lugar a un espectro muy amplio de alteraciones como las urogenitales, del oído, defectos del cierre del tubo neural, paladar hendido y alteraciones faciales. La vitamina D produce estenosis aórtica, facies de gnomo y retraso mental.

Teratógenos infecciosos

- **Virus de la rubéola**, que produce microoftalmia, cataratas, glaucoma, sordera y retraso mental.
- **Citomegalovirus**, que causa lesión cerebral y retraso del crecimiento.
- **Virus del herpes simple**, que ocasiona microcefalia, calcificación intracraneal, defectos oculares y erupción cutánea.
- **Virus de la varicela zóster**, que produce defectos en la piel y músculos, reducción de miembros y retraso en el crecimiento intrauterino.
- **Parvovirus B19**, que causa hidropesía y anemia hemolítica.

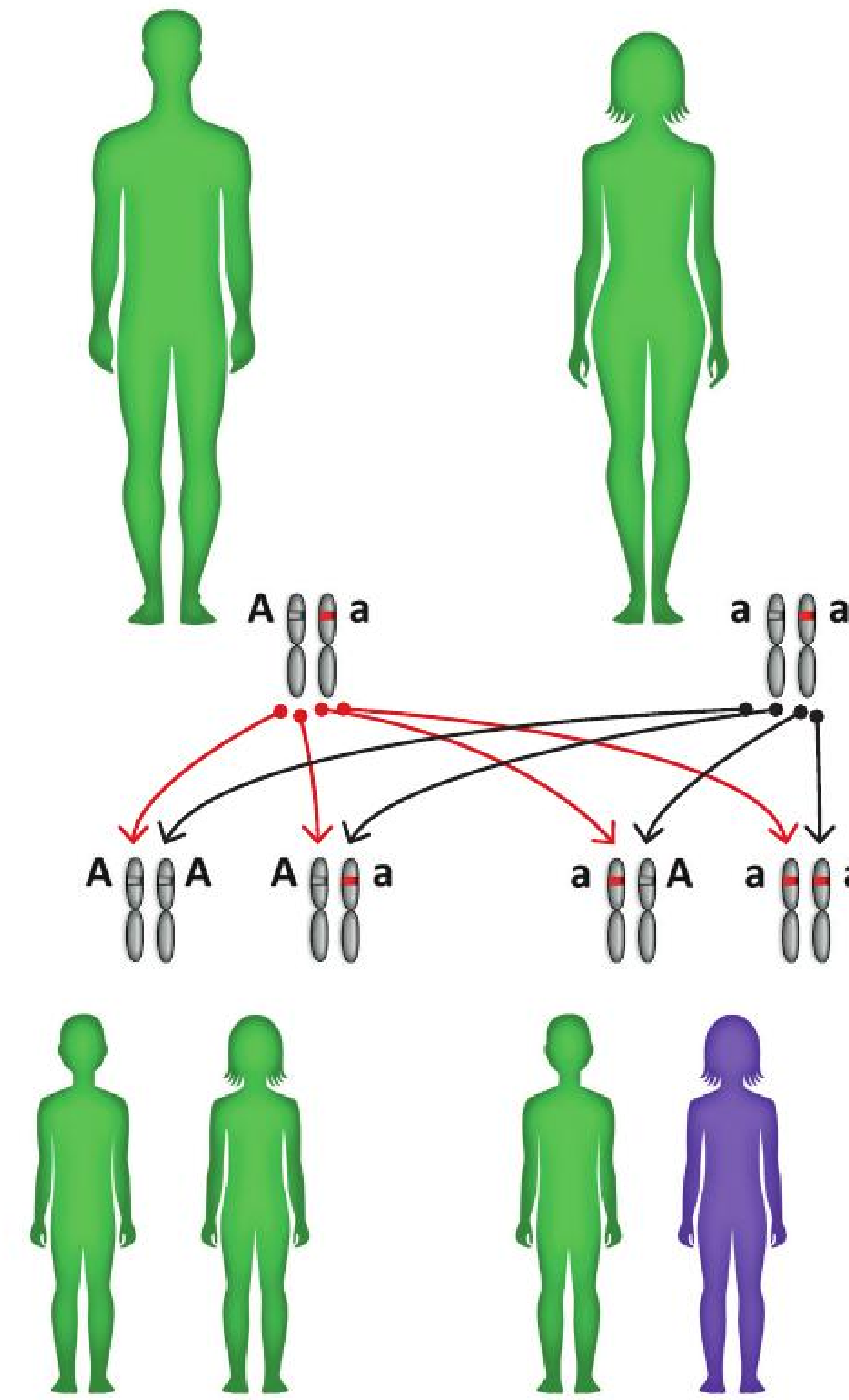


Figura 14-16. Esquema de herencia autosómica recesiva. Las siluetas en morado son los individuos que expresan la enfermedad. La letra "A" indica el alelo normal. La letra "a" señala el alelo alterado recesivo

- **Virus de la inmunodeficiencia humana**, que provoca microcefalia y alteraciones faciales.
- **Virus del Zika**, que produce microcefalia, insuficiencia placentaria, retraso del crecimiento intrauterino, muerte fetal y aborto espontáneo.
- ***Treponema pallidum***, causante de la sífilis, que produce erupciones, hepatoesplenomegalia, osteocondritis, epífisis anómalas y neurosífilis congénita.
- ***Mycobacterium tuberculosis***, que causa prematurez, hepatoesplenomegalia, coriza, conjuntivitis y linfadenitis.
- ***Toxoplasma gondii***, causante de hidrocefalia, microftalmia, coriorretinitis y calcificaciones cerebrales.

Teratógenos metabólicos

- **Diabetes mellitus**, que puede causar síndrome de regresión caudal, anencefalia, espina bífida, hidrocefalia, cardiopatías congénitas y deformidades musculoesqueléticas.
- **Fenilcetonuria materna**, que produce microcefalia, retraso mental, cardiopatía congénita, aborto y retraso en el crecimiento.

- **Hipotiroidismo**, causante de retraso mental (cretinismo).
- **Deficiencias nutricionales**, que ocasionan retraso en el desarrollo intrauterino y defectos neurológicos.
- **Deficiencia del ácido fólico**, que produce aborto, muerte intrauterina, defectos del cierre del tubo neural y cardiopatías congénitas.

Alteraciones multifactoriales

Esta categoría corresponde a la mayor parte de las dismorfias congénitas aisladas más frecuentes, como labio/paladar hendido, luxación congénita de cadera, cardiopatías congénitas, defectos de cierre del tubo neural y estenosis pilórica. Tienen una tendencia familiar definida con una incidencia entre parientes del 2-4%. El riesgo es mayor en parientes de primer grado y aumenta a medida que hay más miembros afectados en la familia, si el defecto se presenta más grave, si aparece en el sexo en el que hay menos susceptibilidad y cuando hay consanguinidad.

En su etiología participan factores genéticos, ambientales y estocásticos. En los genéticos probablemente esté implicado más de un gen (herencia poligénica), lo que da lugar a una variabilidad en la susceptibilidad a los factores ambientales. Los factores ambientales pueden ser externos o internos del matroambiente o del microambiente del embrión/feto. Los factores estocásticos corresponden al azar.

DIAGNÓSTICO PRENATAL

> El *diagnóstico prenatal* es la determinación del estado de salud o enfermedad de un embrión o feto. Este diagnóstico se realiza con diferentes técnicas que permiten estudiar el embrión/feto en el interior del útero.

De rutina, el médico realiza una serie de procedimientos, como la determinación del peso materno, la medición del fondo uterino y la auscultación fetal, que le permiten determinar si el feto está vivo y si está creciendo adecuadamente. En la medicina actual también se utiliza la ecografía como método diagnóstico prenatal habitual, y se pretende realizar por lo menos uno o dos estudios ecográficos durante el embarazo para precisar el estado de salud o enfermedad del feto y algunas condiciones maternas importantes para la buena evolución de la gestación. Cuando se detecta o se sospecha algún tipo de complicación maternofetal durante el embarazo, se vuelve necesario utilizar otros procedimientos conocidos como ***técnicas de diagnóstico prenatal*, que dan más información y permiten hacer un diagnóstico** oportuno y un manejo adecuado de la situación. Por sus características (riesgo maternofetal, costo, etc.), estos procedimientos solo deben emplearse en determinadas circunstancias y ajustándose a las indicaciones éticas y precisas para su empleo (**Indicaciones generales de las técnicas de diagnóstico prenatal**).

Estas técnicas de diagnóstico prenatal aportan valiosos datos morfológicos y genéticos del embrión/feto, así como de la presencia de metabolitos, que permiten establecer el diagnóstico de salud o enfermedad del concepto. Hacer el diagnóstico preciso y oportuno de una enfermedad fetal hace posible su tratamiento adecuado en el útero (si lo hubiera), determinar la forma de nacimiento (parto o cesárea) y darle la atención posnatal apropiada. Es importante destacar que estos procedimientos diagnósticos no deben ser considerados como un método para "justificar" la interrupción del embarazo, sino como una ayuda para el tratamiento maternofetal en estas situaciones de conflicto.

! INDICACIONES GENERALES DE LAS TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO PRENATAL

- Sospecha de enfermedad fetal
- Edad materna avanzada
- Un hijo previo con alteraciones genéticas o cromosómicas
- Alteración genética o cromosómica en la madre o el padre
- Exposición materna a agentes teratogénicos
- Consanguinidad de la pareja
- Angustia materna

Técnicas de diagnóstico prenatal

Las técnicas de diagnóstico prenatal, dependiendo de sus características, pueden poner en riesgo la gestación, lo cual resulta muy importante en la toma de decisiones, ya que hay que valorar el beneficio de determinar oportunamente el tipo de alteración contra el peligro de obtener esta información. En base a lo anterior, las técnicas de diagnóstico prenatal pueden ser consideradas como: 1) sin riesgo o riesgo mínimo y 2) con riesgo.

Técnicas sin riesgo o riesgo mínimo

Triple marcador del suero materno

Mediante esta prueba se hace la cuantificación de algunas hormonas producidas por el embrión/feto, la placenta o ambos, y que pasan a la sangre materna. Las moléculas que se cuantifican son la alfafetoproteína, la gonadotropina coriónica humana y el estriol no conjugado. En la actualidad, además de estas moléculas, en algunos centros se cuantifican la inhibina A dimérica, la proteína plasmática A asociada con el embarazo y algunas otras como marcadores bioquímicos del bienestar fetal. La cuantificación se realiza en una muestra de sangre venosa materna, y dependiendo del resultado se indica o no la conveniencia de realizar otra técnica de diagnóstico prenatal que confirme la sospecha diagnóstica.

La alfafetoproteína es producida por el feto y pasa a la sangre materna. Cuando esta proteína está anormalmente elevada en el suero materno, se debe sospechar gestación múltiple (60% de los gemelares y todos los trillizos), muerte fetal, defectos de cierre del tubo neural o de la pared abdominal,

riñón poliquístico, isoinmunización por incompatibilidad fetomaterna de Rh, higroma quístico cervical, entre otros padecimientos.

También una combinación en las concentraciones de diferentes moléculas puede sugerir posibles problemas; por ejemplo, la disminución de la alfafetoproteína, del estriol no conjugado y de la proteína plasmática A asociada con el embarazo, junto con un incremento en la gonadotropina coriónica humana, indica un riesgo del 60% de que el feto tenga síndrome de Down.

Ecografía

Esta técnica es una de las más utilizadas para valorar el estado del embrión/feto, ya que no es invasiva y, por lo tanto, no tiene riesgo para la madre ni para el hijo. Ofrece mucha información y se puede utilizar en cualquier etapa del embarazo. Consiste en aplicar un haz de ultrasonido que atraviesa los tejidos maternos hasta el embrión/feto. La imagen se capta en una pantalla fluorescente, donde se valoran su forma, dimensiones, movilidad, etcétera. Las imágenes pueden capturarse fijas o en movimiento (**Figura 14-17**).

La ecografía permite la identificación temprana del embarazo, el cálculo de la edad gestacional, valorar la cantidad de líquido amniótico, precisar el tamaño y ritmo de crecimiento del saco gestacional y del feto, determinar la normalidad o anormalidad de las estructuras externas o internas del embrión/feto, medir los flujos de sangre en los vasos sanguíneos principales (como los del cordón umbilical), detectar la situación, tamaño y madurez de la placenta, encontrar alteraciones uterinas, auxiliar en otras técnicas de diagnóstico prenatal, valorar la proporción cefalopélvica al final de la gestación, confirmar la presentación, posición y postura del feto durante el parto y detectar sufrimiento y muerte fetal.

Esta técnica se puede utilizar en cualquier momento de la gestación, sea por vía transabdominal o transvaginal. La imagen que se produce en la pantalla fluorescente puede ser bidimensional (2D), tridimensional (3D) o tetradimensional (4D). Se considera una técnica no invasiva y sin ningún riesgo para la madre ni para el feto.

Técnicas con riesgo

Las técnicas de diagnóstico prenatal que pueden comprometer la gestación tienen que ser bien valoradas para asumir este riesgo, y los padres tienen que estar bien informados para tomar la decisión. Las indicaciones generales para el empleo de las técnicas de diagnóstico prenatal con riesgo incluyen edad materna mayor de 35 años, hijo previo con anomalías cromosómicas, anormalidades cromosómicas maternas, paternas o de algún otro familiar cercano, anomalías fetales detectadas por ecografía, alteración en los marcadores bioquímicos y angustia materna, siempre y cuando la mujer esté bien informada del riesgo.



Figura 14-17. Estudios de ecografía. **A.** Ecografía craneal fetal con Doppler color donde puede verse el flujo sanguíneo a nivel del polígono cerebral. **B.** Ecocardiografía fetal en un corte de "4 cámaras". **C.** Ecografía fetal que muestra un caso de labio y paladar hendido ("A" y "C", cortesía de la Dra. Sandra Jordán Herrera; "B", cortesía del Dr. Alejandro Muro. Ciudad de México)

Amniocentesis

Consiste en extraer una muestra (10-20 mL) de líquido amniótico utilizando una aguja que atraviesa los tejidos maternos hasta llegar a la cavidad amniótica. La aguja se guía con ayuda de la ecografía (**Figura 14-18**). Esta técnica se puede realizar a partir del segundo trimestre y los riesgos incluyen lesión del feto, la placenta o el cordón umbilical, infecciones y aborto o parto prematuro.

La muestra extraída del líquido amniótico se centrifuga para separarla en una fracción líquida y una fracción sólida, esta última con células de descamación de la piel y epitelios del feto. Cada fracción sirve para obtener diferente información.

La fracción líquida contiene una serie de sustancias y metabolitos excretados por el feto o que provienen de su sistema respiratorio, por ejemplo: el meconio, que indica sufrimiento fetal; la bilirrubina libre, para valorar la hemólisis producida por eritroblastosis fetal (enfermedad hemolítica del recién nacido); metabolitos, a través de los cuales se pueden diagnosticar más de 400 enfermedades metabólicas como fenilcetonuria, galactosemia, tirosemia, etcétera; la alfafetoproteína, que está aumentada en los defectos de cierre del tubo neural y de la pared abdominal y está disminuida en algunas cromosomopatías como la trisomía 21; la enzima gammaglutamiltransferasa, cuya actividad disminuida indica la posibilidad de trisomías 13, 18 o 21; el estriol, cuyas concentraciones están alteradas en el síndrome adrenogenital y en la diabetes mellitus materna; y el factor tensoactivo o surfactante pulmonar, que es un indicador del grado de madurez pulmonar que permite conocer el pronóstico en el caso de un parto prematuro.

La fracción sólida o celular contiene células fetales vivas que, sin necesidad de cultivar, sirven directamente para determinar la madurez fetal, la cromatina sexual del feto y el grupo sanguíneo, así como para obtener DNA fetal y poder diagnosticar alteraciones genéticas. Mediante el cultivo de estas células se puede obtener el cariotipo fetal y determinar alteraciones cromosómicas, diagnosticar errores congénitos del metabolismo como la fenilcetonuria, y también se puede extraer el DNA para diagnosticar algunas enfermedades hereditarias como la distrofia muscular de Duchenne, la fibrosis quística y el hipotiroidismo.

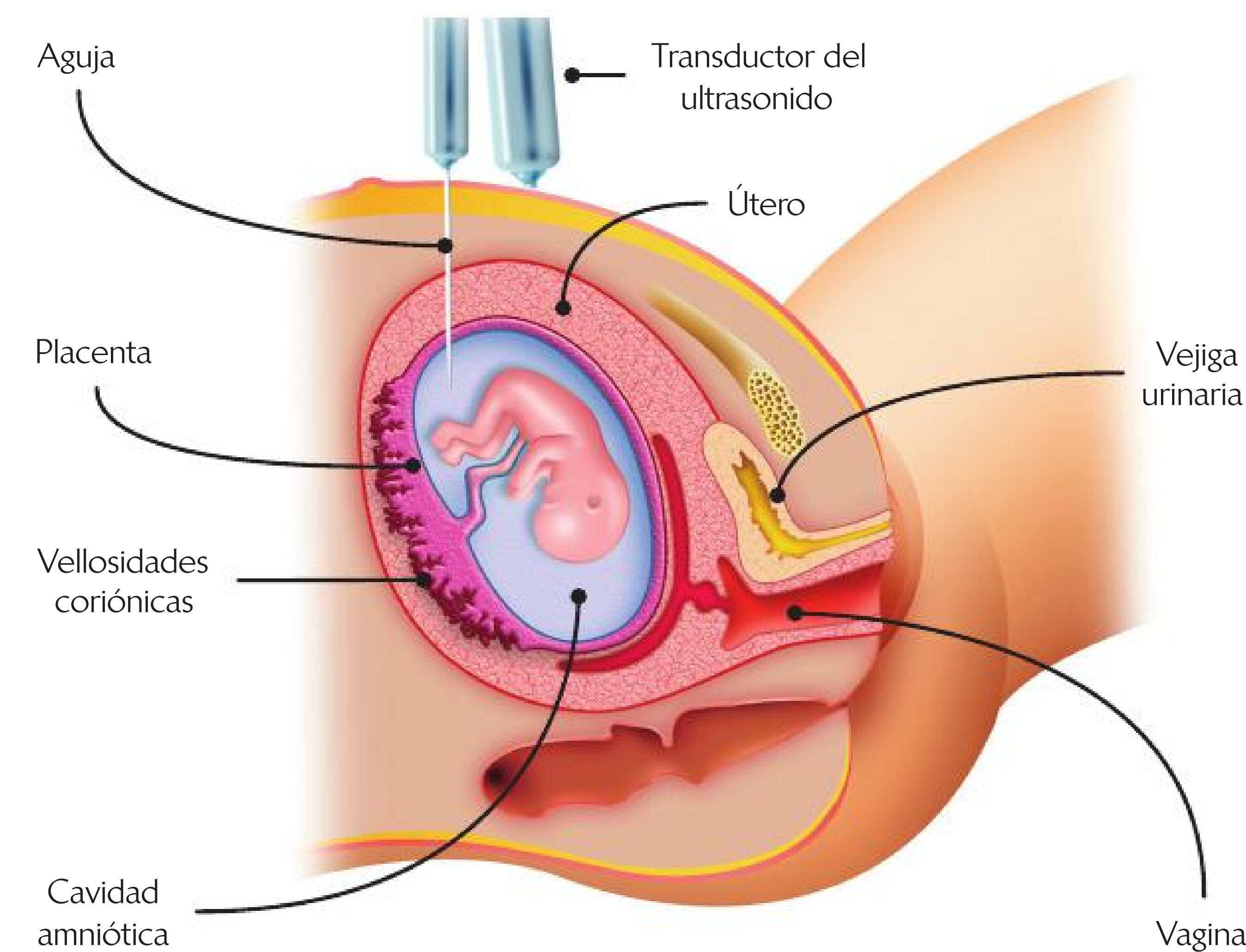


Figura 14-18. Esquema en el que se muestra el procedimiento de amniocentesis mediante el cual se extrae una muestra del líquido amniótico

Biopsia de vellosidades coriónicas

Consiste en tomar una muestra de vellosidades coriónicas utilizando una aguja para biopsia que atraviesa los tejidos maternos hasta llegar al corion. La aguja se introduce mediante guía ecográfica. Se puede hacer por vía abdominal o transvaginal (**Figura 14-19**). La muestra que se obtiene son células embrionarias que se pueden cultivar y ofrecen la misma información que las células obtenidas mediante la amniocentesis, pero tiene la ventaja de que se puede practicar en etapas más tempranas del embarazo, entre las semanas 8 y 12. Los inconvenientes son que la muestra se puede contaminar con tejidos maternos y dar resultados falsos, se puede lesionar al feto, la placenta o el cordón umbilical, se pueden provocar infecciones, y que tiene un riesgo mayor que el de la amniocentesis para la pérdida del embarazo.

La muestra tomada de la biopsia se cultiva durante 24-48 h para realizar cariotipo o se puede hacer directamente con el material fresco. Es posible identificar alteraciones cromosómicas (numéricas y estructurales) y síndromes genéticos. Tiene la ventaja de que es una técnica que se puede practicar en etapas más tempranas del embarazo en comparación con la amniocentesis.

Otras técnicas de diagnóstico prenatal poco frecuentes

- **Toma percutánea de sangre umbilical.** Consiste en tomar una muestra de sangre fetal utilizando una aguja que atraviesa los tejidos maternos hasta llegar a la cara fetal de la placenta mediante guía ecográfica. Se realiza después de la semana 16 y, en manos expertas, el riesgo de pérdida del embarazo no es mayor al de la biopsia de vellosidades coriónicas. Se emplea para el diagnóstico de hemoglobinopatías y hemofilia.
- **Radiología**. Consiste en la toma de una radiografía simple de abdomen de la mujer embarazada. Debido al riesgo teratogénico de los rayos X, no se utiliza sino al final de la gestación y en determinadas circunstancias, como para confirmación de embarazo múltiple, el diagnóstico de displasias óseas graves, para valorar la proporción cefalopélvica y la confirmación de la muerte fetal. Actualmente esta

técnica está en desuso y totalmente contraindicada durante la etapa embrionaria (primeras 8 semanas).

- **Resonancia magnética.** Consiste en la obtención de imágenes de alta resolución de la morfología fetal y su contexto mediante aparatos que aplican energía electromagnética. Se utiliza muy poco por su potencial efecto teratogénico y por no dar más información que la ecografía. De utilizarse, solo debe hacerse al final del embarazo y está contraindicada durante la etapa embrionaria.
- **Fetoscopia.** Es la visualización directa del feto mediante un endoscopio. Se utiliza en circunstancias muy particulares, como para la toma de sangre del cordón umbilical (cordocentesis), biopsias de piel, hígado o músculo, o para realizar transfusión sanguínea a fetos con eritroblastosis fetal. Su uso está muy restringido por el alto riesgo de pérdida del embarazo.
- **Diagnóstico genético preimplantación.** Consiste en la captura de una célula del embrión en etapa de mórula obtenida mediante fertilización *in vitro*. A partir de esta célula se analiza el DNA. Una vez realizado el diagnóstico, los embriones se seleccionan y se transfieren al útero. Se utiliza fundamentalmente para evitar enfermedades y conseguir un donante compatible. Esta técnica tiene como inconveniente el riesgo de afectar la viabilidad del embrión analizado y en ciertos casos implicaciones éticas.

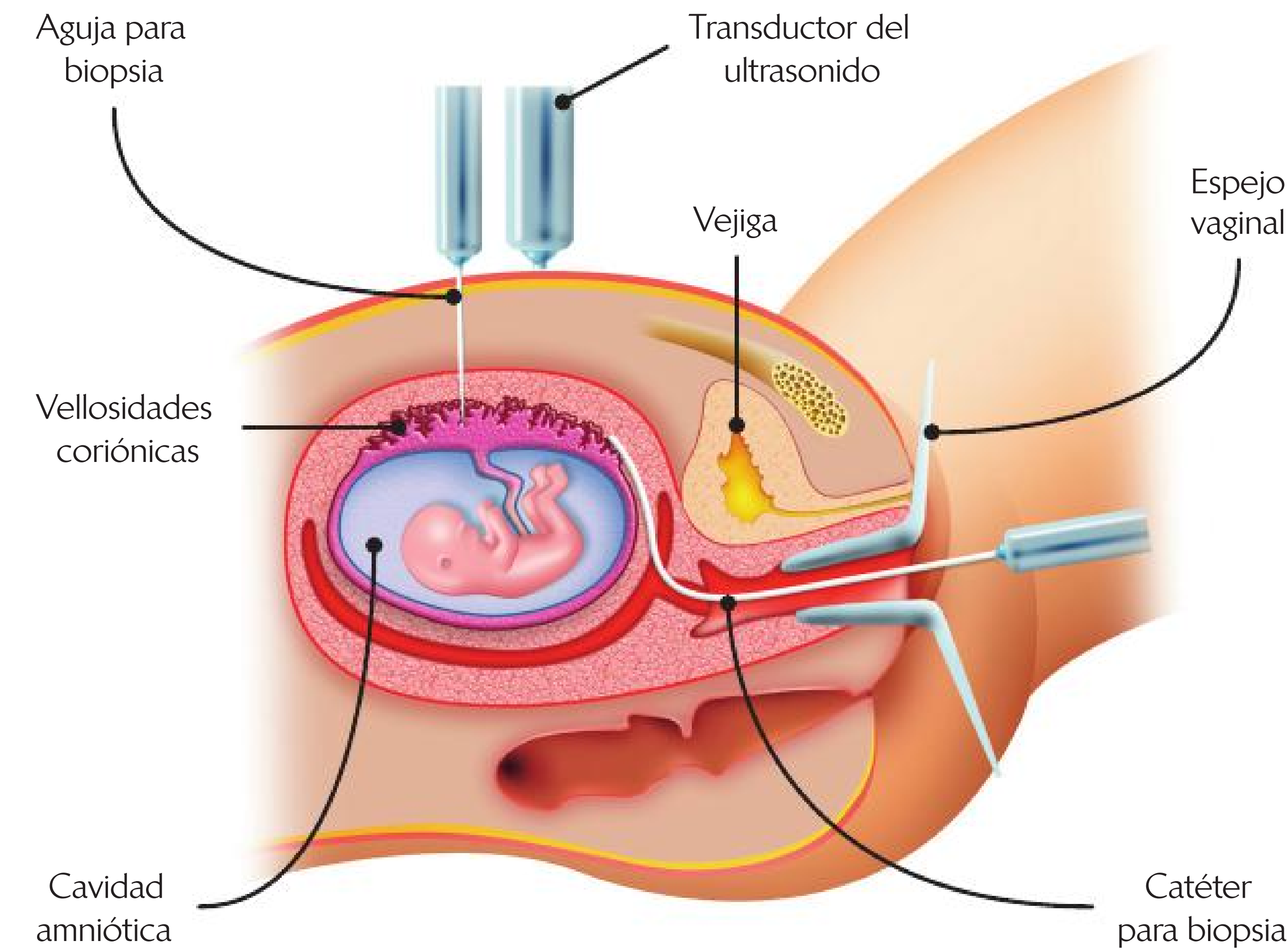


Figura 14-19. Esquema en el que se muestra el procedimiento de la biopsia de vellosidades coriónicas por vía abdominal y transvaginal

RESUMEN

- Los errores de la morfogénesis son alteraciones morfológicas que se desarrollan prenatalmente, por lo que están presentes al nacimiento. Se clasifican en *mayores* si afectan la función y requieren tratamiento, y *menores* si no tienen relevancia clínica.
- Según su patogenia, los errores de la morfogénesis se clasifican en malformación, disrupción, deformación y displasia.
- Cuando se presenta más de una alteración morfológica, estas pueden establecer patrones que se han divido en cuatro grupos: secuencia, defecto de campo, síndrome y asociación.
- Más de la mitad de los errores de la morfogénesis son de causa desconocida o idiopática, y le siguen las de etiología multifactorial, ambiental, genética y, por último, las alteraciones cromosómicas.
- Las alteraciones cromosómicas ocurren por una anomalía en el número o estructura de los cromosomas, las genéticas por la alteración en un gen, las ambientales por factores externos que alteran el desarrollo, y las multifactoriales por la interacción de factores genéticos y ambientales.
- Las técnicas de diagnóstico prenatal permiten determinar el estado de salud o enfermedad de un embrión o feto para darle la atención más adecuada. Estas técnicas tienen diferente riesgo, que hay que valorar junto con el beneficio de un diagnóstico prenatal preciso y oportuno.
- Las principales técnicas de diagnóstico prenatal son los marcadores en el suero materno, la ecografía, la amniocentesis y la biopsia de vellosidades coriónicas.
- Mediante estas técnicas se pueden diagnosticar la edad del feto, el retraso en el crecimiento intrauterino, las alteraciones morfológicas externas e internas, las alteraciones de la placenta y el útero, las anomalías cromosómicas, las alteraciones genéticas, los errores congénitos del metabolismo, la maduración pulmonar, etcétera.

AUTOEVALUACIÓN

Visita el sitio web complementario para resolver las siguientes preguntas:

( ) 1. Un niño presenta talla baja y acortamiento de los miembros. En un estudio histopatológico se observa que el cartílago de crecimiento está alterado. Este caso es una:
a. Malformación
b. Displasia
c. Disrupción
d. Deformación

( ) 2. Corresponde al concepto de errores de la morfogénesis:
a. Alteración morfológica que se desarrolla prenatalmente
b. Malformación por alteración genética heredada de los progenitores
c. Cualquier defecto congénito morfológico o funcional
d. Son solo las dismorfias fetales que se pueden diagnosticar al nacimiento

( ) 3. Mujer de 18 años de edad que acude a consulta por presentar amenorrea primaria. A la exploración física se encuentra estatura baja, cuello alado, tórax ancho y caracteres sexuales infantiles. Al realizar el cariotipo usted esperaría encontrar:
a. 45,X0
b. 47,XX21+
c. 46,XXt(14-21)
d. 47,XXX

(4. ¿Cómo actuaría en el caso de una paciente embarazada en el tercer trimestre que un mes antes comenzó a tomar un medicamento necesario, pero que puede producir defectos de cierre del tubo neural?
a. Suspendería la medicación hasta después del parto
b. Realizaría una ecografía y dependiendo de esto decidiría si seguir la medicación
c. Continuaría la medicación pero a dosis más baja
d. No cambiaría el esquema de tratamiento

( ) 5. ¿Qué método de diagnóstico prenatal se usa para identificar las aneuploidías?
a. Marcadores en suero materno
b. Resonancia materna
c. Amniocentesis
d. Ecografía

( ) 6. Síndrome que se produce por una deleción del brazo corto del cromosoma 5 (5p-):
a. *Cri-du-chat*
b. Down
c. Wolf-Hirschorn
d. Prader-Willi

( ) 7. Es un ejemplo de trisomía de autosomas:
a. Síndrome de Klinefelter
b. Síndrome de Turner
c. Feto triploide
d. Síndrome de Edwards

( ) 8. Es la única monosomía viable:
a. 44 (nulisomía)
b. 45,X0 (síndrome de Turner)
c. 47,XXX (metahembra)
d. 47,XXY (síndrome de Klinefelter)

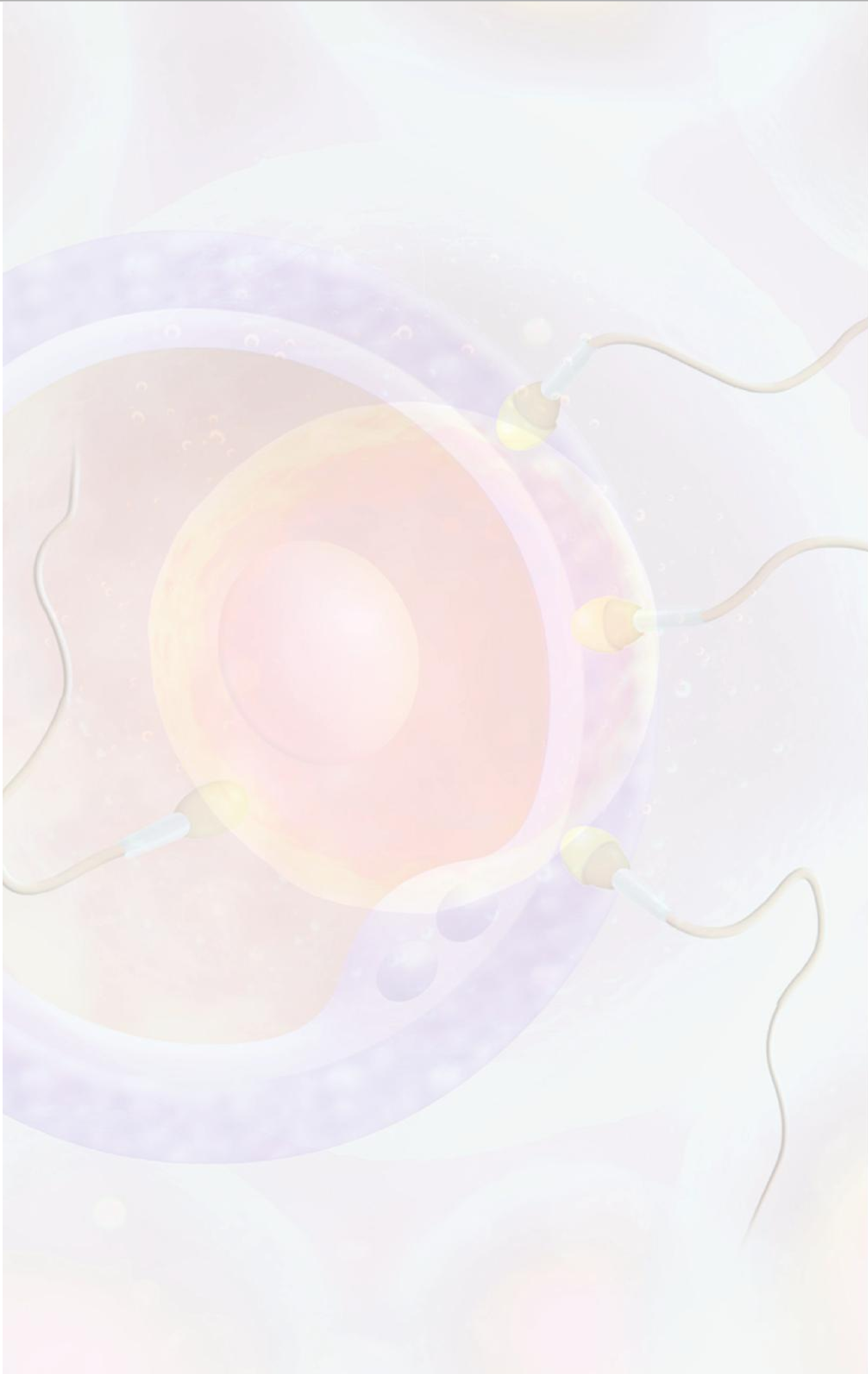
( ) 9. Tipo de alteración cromosómica en la que hay pérdida de material genético, que va desde fracciones de un gen hasta parte considerable de un brazo o el brazo completo:
a. Duplicación
b. Deleción
c. Isocromosomas
d. Mosaicismo

( ) **10.** Intercambio de material genético entre cromosomas no homólogos que puede ser equilibrado o desequilibrado:
   a. Inversión
   b. Deleción
   c. Translocación
   d. Isocromosomas



VISITA EL SITIO WEB Y ENCONTRARÁS:

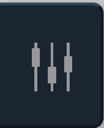
- Figuras
- Casos clínicos
- Embriofetoteca
- Enlaces de interés
- Lecturas recomendadas





SECCIÓN 2

Organogénesis



SECCIÓN 2 • ORGANOGÉNESIS

219 Capítulo 15
DESARROLLO DE CAVIDADES CORPORALES

235 Capítulo 16
DESARROLLO DE CARA Y CUELLO

263 Capítulo 17
DESARROLLO DEL SISTEMA ESQUELÉTICO

281 Capítulo 18
DESARROLLO DEL SISTEMA MUSCULAR

291 Capítulo 19
DESARROLLO DE LOS MIEMBROS

307 Capítulo 20
DESARROLLO DEL SISTEMA DIGESTIVO

335 Capítulo 21
DESARROLLO DEL SISTEMA RESPIRATORIO

351 Capítulo 22
DESARROLLO DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR

409 Capítulo 23
DESARROLLO DEL SISTEMA UROGENITAL

439 Capítulo 24
DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO

475 Capítulo 25
DESARROLLO DEL OJO Y EL OÍDO

495 Capítulo 26
DESARROLLO DEL SISTEMA TEGUMENTARIO

515 Capítulo 27
FISIOLOGÍA MATERNA DURANTE EL EMBARAZO. EL NACIMIENTO Y EL RECIÉN NACIDO

CAPÍTULO 15

DESARROLLO DE CAVIDADES CORPORALES

Jessica Castillo Moreno
Jorge Alegría Baños

OBJETIVOS

- Identificar los mecanismos que participan en el desarrollo de las cavidades corporales, aplicando los conocimientos adquiridos en el reconocimiento razonado de sus alteraciones y de las enfermedades consecuentes.
- Analizar la relevancia y repercusión clínica de las alteraciones en el desarrollo de la pared corporal y del diafragma, permitiendo fundamentar el diagnóstico y el manejo medicoquirúrgico de los pacientes que las presentan.

INTRODUCCIÓN

Las *cavidades corporales* son espacios confinados dentro del cuerpo que contienen a los órganos internos, protegiéndolos, separándolos y brindándoles sostén. Su formación inicia al final de la tercera semana con el desarrollo del celoma intraembrionario, que representará la cavidad corporal primitiva, y concluye antes del final de la etapa embrionaria con la formación del diafragma.

El desarrollo humano es un proceso dinámico y complejo. Las anomalías en la formación de las cavidades corporales pueden repercutir tanto en la morfología como en la función de diversos órganos internos. El estudio de padecimientos tan importantes como los defectos de la pared abdominal o las hernias diafragmáticas requiere comprender los mecanismos normales del desarrollo de las cavidades corporales y sus alteraciones.

FORMACIÓN DEL CELOMA INTRAEMBRIONARIO

El celoma intraembrionario se desarrolla durante la cuarta semana de gestación, cuando el mesodermo lateral se delamina en dos capas: una parietal o somática y una visceral o esplácnica. Es un espacio con aspecto de herradura a partir del cual se formarán la cavidad pericárdica, las cavidades pleurales y la cavidad peritoneal.

El desarrollo de las cavidades corporales comienza al inicio de la cuarta semana con la formación de una cavidad llamada *celoma intraembrionario*, cuya forma semeja la de una herradura (**Figura 15-1A**). Esta cavidad proporcionará el espacio necesario para el desarrollo y movimiento de los órganos en formación. El mesodermo de la placa lateral participa en la formación de esta cavidad corporal al delaminarse en dos hojas: una capa parietal (mesodermo somático) y una capa visceral (mesodermo esplácnico).

Tras esta delaminación, el mesodermo somático permanece adyacente al ectodermo superficial y se continúa con la capa del mesodermo extraembrionario que recubre al amnios. Por otro lado, el mesodermo esplácnico permanece adosado al endodermo y se continúa con la capa de mesodermo extraembrionario que recubre al saco vitelino (**Figura 15-1B**). El espacio o cavidad que se crea entre las dos capas del mesodermo lateral tras la delaminación es el celoma intraembrionario, y constituye la cavidad corporal primitiva. Juntos, el mesodermo somático y el ectodermo suprayacente se denominan *somatopleura*, mientras que el mesodermo esplácnico y el endodermo subyacente se conocen como *esplacnopleura* (**Figura 15-2B**).

Cavidad corporal primitiva

La cavidad corporal primitiva tiene forma de herradura, que consta de una flexura o doblez en la porción craneal del embrión y dos ramas o prolongaciones laterales (**Figura 15-2A**), cuyos extremos se comunican con el mesodermo extraembrionario en los márgenes laterales del disco embrionario, en la futura región umbilical (**Figura 15-1B**). Esta comunicación entre los celomas intraembrionario y extraembrionario resulta de suma importancia, pues a través de ella ocurre la herniación normal del intestino medio hacia el cordón umbilical a principios de la sexta semana. Esta herniación umbilical fisiológica permite que el intestino medio en rápido crecimiento cuente con espacio suficiente para su desarrollo, ya que en ese momento la cavidad peritoneal resulta insuficiente por el gran tamaño proporcional del hígado y los riñones.

A finales de la cuarta semana, el celoma intraembrionario se organiza en tres regiones (**Figura 15-2B**):

- Una cavidad pericárdica, localizada en la flexura de la cavidad corporal primitiva, en el extremo craneal del embrión.
- Dos conductos pericardicoperitoneales y una cavidad peritoneal, en las prolongaciones laterales del celoma.

Si se visualiza la cavidad corporal primitiva como una herradura, los conductos pericardicoperitoneales son las porciones

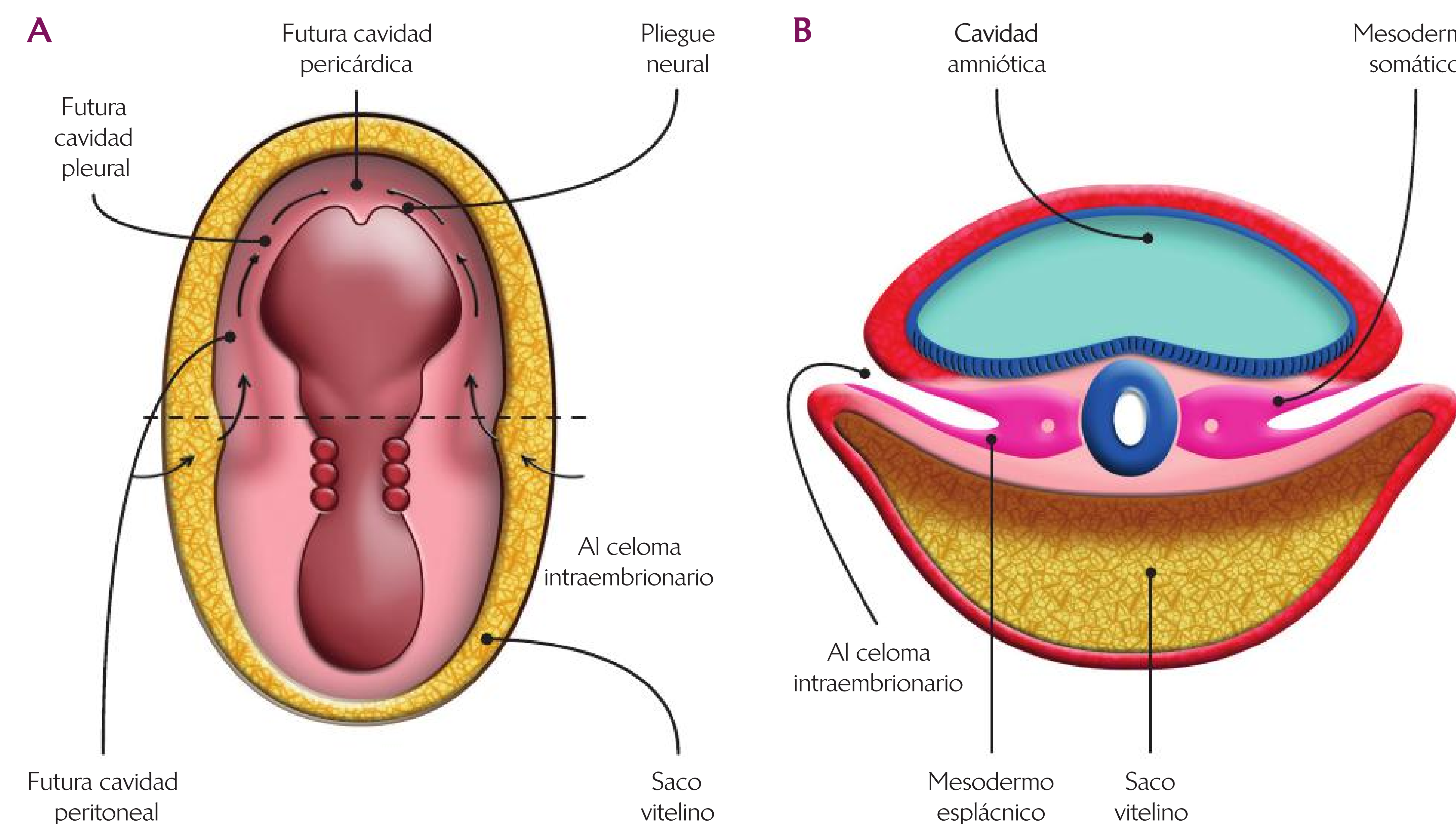


Figura 15-1. Formación del celoma intraembrionario. **A.** Vista dorsal de un embrión de la cuarta semana (día 22 ± 1). La *línea punteada* señala la posición y el trayecto del celoma intraembrionario a nivel del mesodermo; las *flechas* señalan la continuidad del celoma intraembrionario con el extraembrionario. **B.** Corte transversal del embrión a nivel de la línea punteada señalada en "A"; obsérvese la delaminación del mesodermo lateral para formar el celoma intraembrionario

proximales a la flexura, esto es, a la cavidad pericárdica, mientras que la cavidad peritoneal será la porción más distal de las ramas, permaneciendo comunicada tanto con el celoma extraembrionario en el extremo distal como con la cavidad pericárdica por medio de los conductos pericardicoperitoneales (**Figura 15-2B**). Hasta este momento, las diferentes porciones aún continúan comunicadas. Poseen una pared revestida por una capa visceral y una capa parietal que se originan de las hojas del mesodermo lateral (**Figura 15-1B**):

- **Hoja somática.** Formará la capa parietal de las membranas serosas de la cavidad pericárdica (pericardio fibroso), los conductos pericardicoperitoneales (pleura parietal) y la cavidad peritoneal (peritoneo parietal).
- **Hoja esplácnica.** Formará la capa visceral de las membranas serosas del corazón (pericardio visceral o epicardio), pulmones (pleura visceral) y varios órganos abdominales (peritoneo visceral).

Durante la flexión cefálica del embrión, el corazón y la cavidad pericárdica se reubican ventrocaudalmente, por delante del intestino anterior (**Figura 15-3A**). Como consecuencia, la cavidad pericárdica se abre a los conductos pericardicoperitoneales que discurren dorsales al intestino anterior (**Figura 15-2B**). Después del plegamiento, la parte caudal del intestino anterior, el intestino medio y el intestino posterior quedan suspendidos por el mesenterio dorsal de la pared abdominal posterior de la cavidad peritoneal (**Figura 15-3D**).

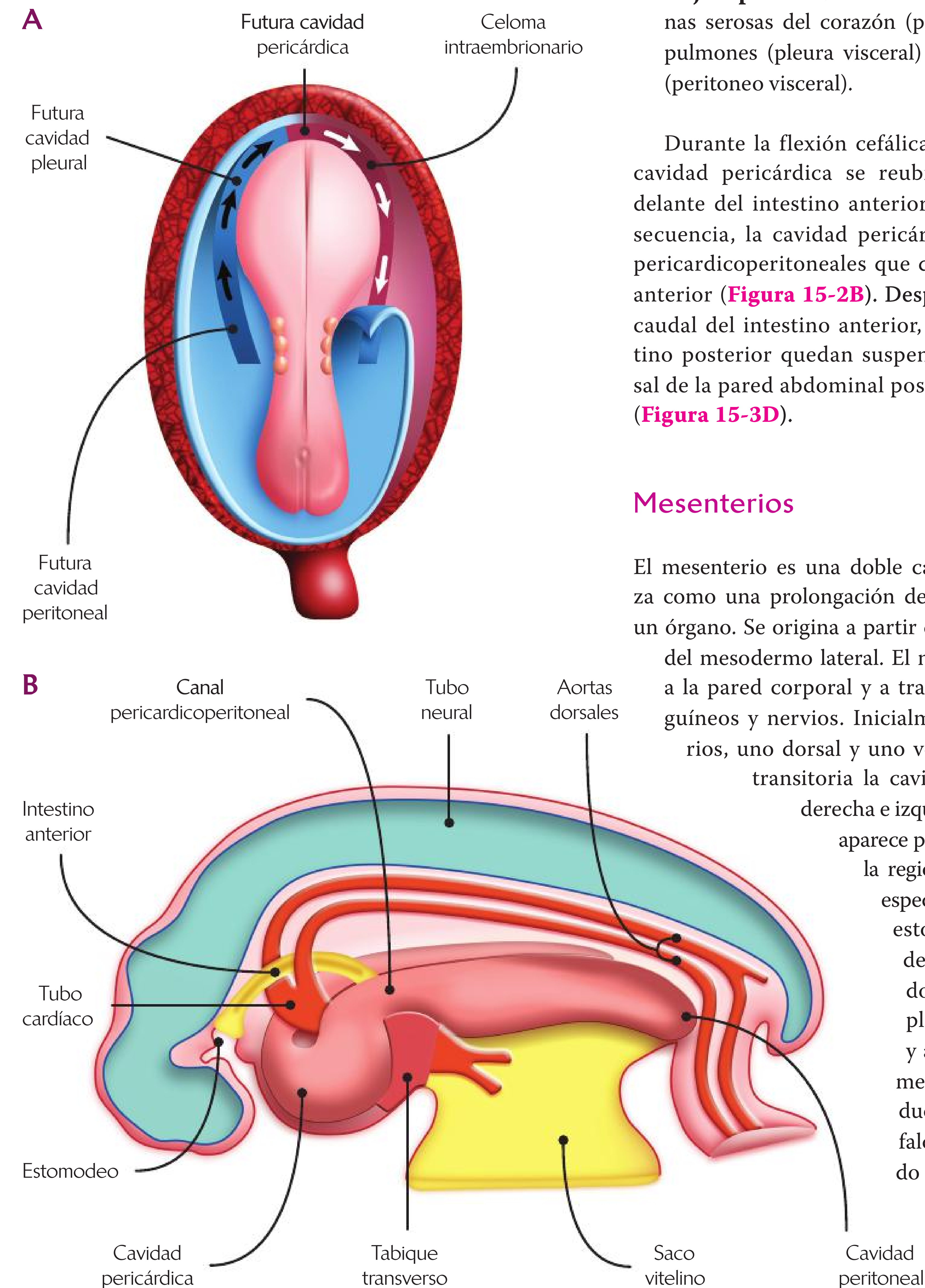


Figura 15-2. Formación del celoma intraembrionario. **A.** Vista dorsal de un embrión al final de la tercera semana (día 21 ± 1), donde se ha seccionado parcialmente el amnios y el ectodermo para dejar expuesto el celoma intraembrionario (*flechas*), primordio de la cavidad corporal primitiva. **B.** Vista sagital izquierda de un embrión del final de la cuarta semana (día 27 ± 1) al concluir el proceso de plegamiento, donde se muestra la cavidad pericárdica en la porción ventral y los canales pericardicoperitoneales que surgen de la cavidad pericárdica y se extienden dorsalmente a cada lado del intestino anterior para unirse con la cavidad peritoneal. Nótese la continuidad del celoma intraembrionario (cavidad común) en esta etapa del desarrollo

Mesenterios

El mesenterio es una doble capa de peritoneo que comienza como una prolongación del peritoneo visceral que cubre un órgano. Se origina a partir de las hojas somática y visceral del mesodermo lateral. El mesenterio conecta los órganos a la pared corporal y a través de él discurren vasos sanguíneos y nervios. Inicialmente se forman dos mesenterios, uno dorsal y uno ventral, que dividen de manera transitoria la cavidad peritoneal en las mitades derecha e izquierda. El mesenterio ventral desaparece pronto, persistiendo solamente en la región caudal del intestino anterior, específicamente en el primordio del estómago y la porción proximal del duodeno (**Figura 15-3D**), donde da origen al omento o epiplón menor, que une al estómago y al duodeno con el hígado (ligamentos gastrohepático y hepatoduodenal), así como al ligamento falciforme, que relacionará al hígado con la pared abdominal ventral. Posteriormente, la cavidad peritoneal será un espacio continuo. Las arterias que irrigan el intestino anterior (tronco celíaco), intestino medio (mesentérica superior) e intestino posterior (mesentérica inferior) discurren por el mesenterio dorsal (**Figura 15-4**).

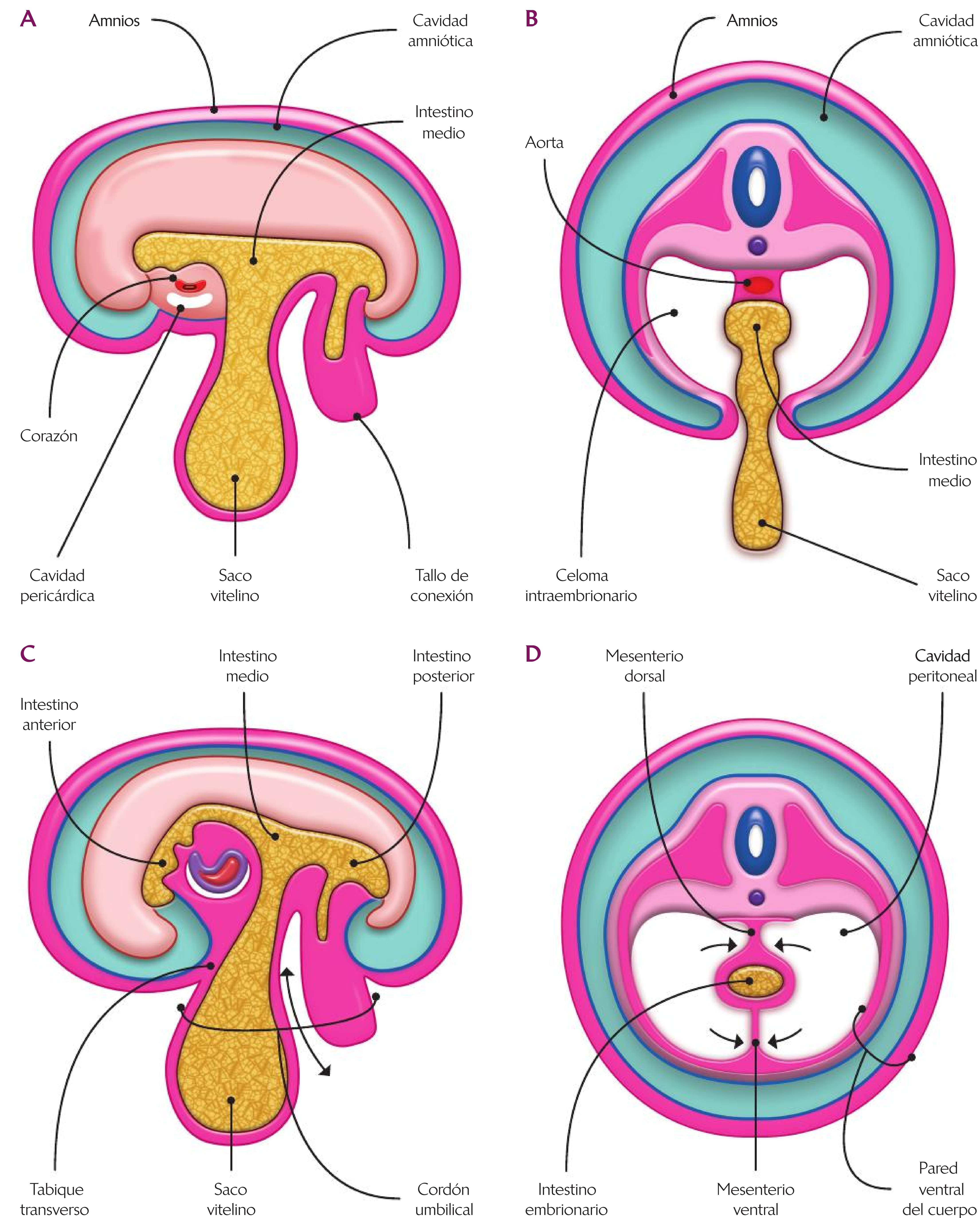


Figura 15-3. Formación del celoma intraembrionario. **A.** Corte sagital del embrión al final de la cuarta semana (día 26 ± 1), que ilustra el plegamiento cefálico y caudal. **B.** Corte transversal del embrión representado en "A", que muestra cómo la fusión de los pliegues laterales brinda al embrión una forma cilíndrica. **C.** Corte sagital de un embrión a inicios de la quinta semana (día 28 ± 1), que permite ver la reducción en la comunicación de los celomas intra y extraembrionarios (*doble flecha*) como consecuencia del plegamiento embrionario. **D.** Corte transversal del embrión representado en "C", donde se aprecia la formación de la pared ventral corporal por la fusión de los pliegues laterales en la línea media. Obsérvese el inicio de la degeneración del mesenterio ventral. Las *flechas* indican la unión doble de las capas somática y esplácnica del mesodermo. A nivel abdominal, el mesodermo somático se transformará en el peritoneo parietal que reviste la pared abdominal y el mesodermo esplácnico se convertirá en el peritoneo visceral que recubre diversos órganos abdominales

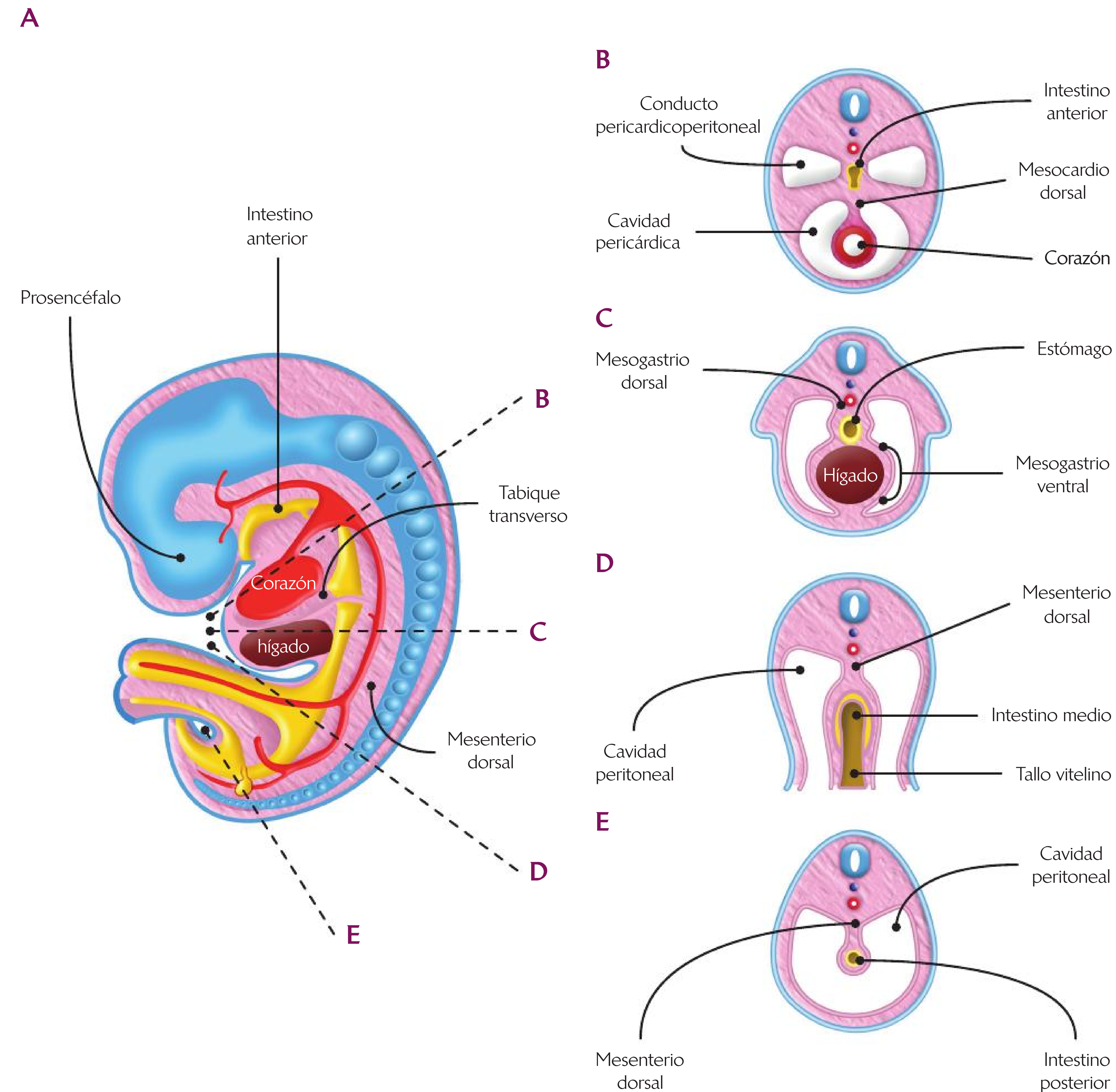


Figura 15-4. Formación de las cavidades corporales y mesenterios. **A.** Corte sagital embrionario al inicio de la quinta semana, donde puede observarse al mesenterio dorsal servir como vía por la que discurren las arterias que perfunden el intestino primitivo en desarrollo, así como sus nervios y vasos linfáticos. **B** a **E**. Cortes transversales a través del embrión a los niveles señalados en "A". El mesenterio ventral degenera, excepto en la región terminal del esófago, el estómago y la primera porción del duodeno. Obsérvense las prolongaciones laterales derecha e izquierda de la cavidad peritoneal, que están separadas en "C" y "D", y se continúan en "E"

CIERRE DE LA PARED VENTRAL DEL CUERPO

> La pared ventral del cuerpo se cierra cuando finaliza el proceso de plegamiento del embrión durante la cuarta semana gracias al desarrollo de los pliegues laterales del disco embrionario.

Concluida la gastrulación, al principio de la cuarta semana inicia el plegamiento o tubulación del embrión (**Capítulo 10**), el cual consiste en la formación de cuatro pliegues en los bordes del disco embrionario: un pliegue cefálico, un pliegue caudal y dos pliegues laterales (**Figuras 10-2 y 10-3**). Todos ellos contribuyen a que se forme la pared ventral del cuerpo, pero la participación de los pliegues laterales es esencial, ya que permite que los bordes laterales del disco embrionario se desplacen en dirección ventral y medial, y que se encuentren y fusionen en la línea media ventral del cuerpo en desarrollo, dejando atrapada una porción del saco vitelino para formar el intestino primitivo (**Figuras 10-3 y 15-3**). Esta fusión de los pliegues laterales ocurre a lo largo de toda la pared ventral del cuerpo del embrión, con excepción de la pequeña región en la que se está formando el cordón umbilical (pedículo de fijación + tallo vitelino).

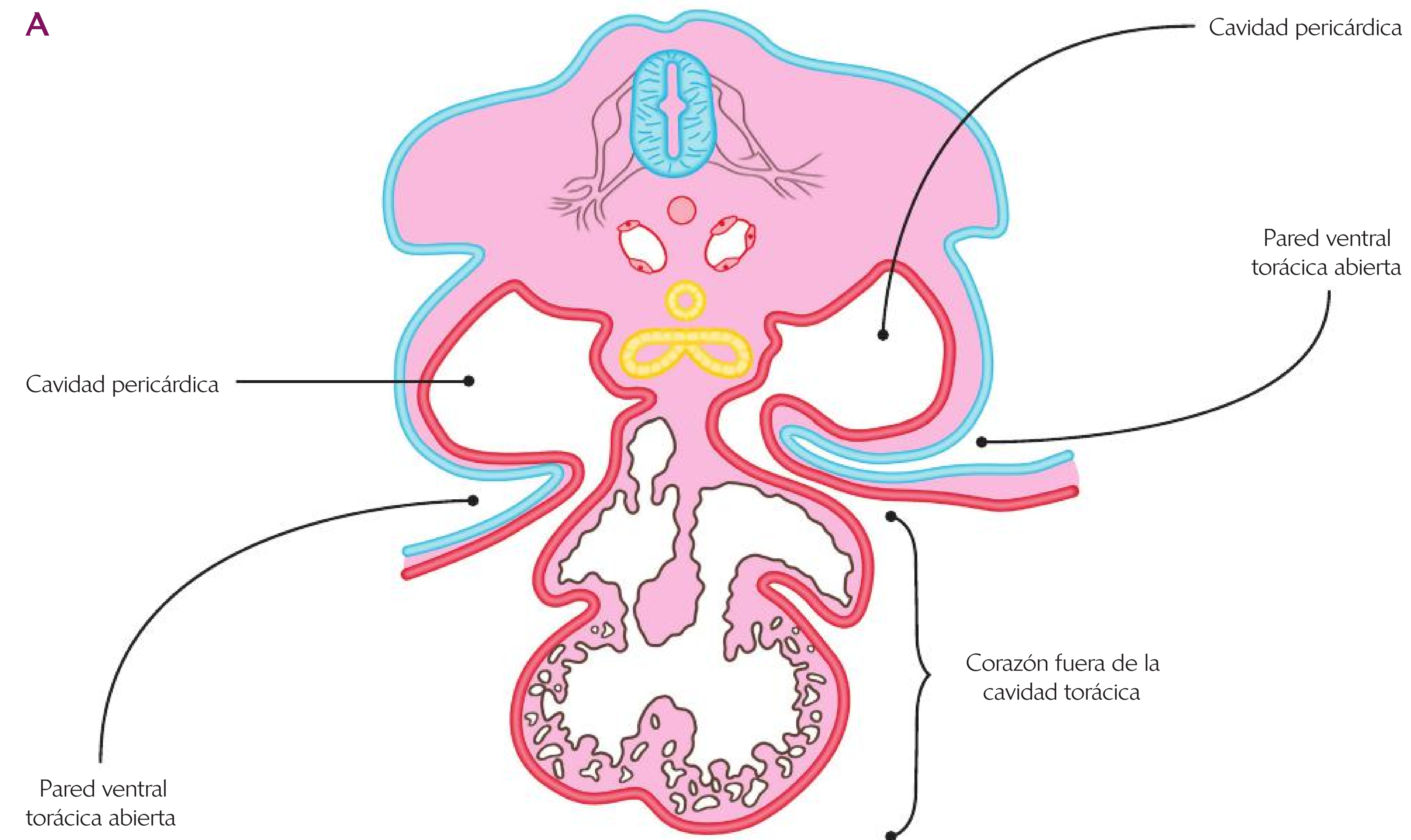
Como se describe en los párrafos anteriores, mientras ocurre el plegamiento del embrión, el mesodermo lateral se delamina y forma dos capas: el mesodermo esplácnico lateral y el mesodermo somático lateral, quedando entre ellas un espacio denominado ***celoma intraembrionario***. El mesodermo esplácnico formará junto con el endodermo la esplacnopleura, constituyendo el recubrimiento de las vísceras del cuerpo, mientras que el mesodermo somático en conjunto con el ectodermo dará lugar a la pared ventrolateral del cuerpo y a la capa parietal de las cavidades corporales (pericárdica, pleural y peritoneal); el celoma intraembrionario constituirá finalmente las cavidades corporales (**Figuras 10-3, 15-3 y 15-4**).

La esplacnopleura y somatopleura son placas epiteliales. Durante su desarrollo se lleva a cabo una transición epitelio-mesenquimatosa (tipo 1), proceso biológico que permite que una célula epitelial polarizada, que normalmente interactúa con la membrana basal, cambie hacia un fenotipo celular mesenquimatoso, con una mayor capacidad migratoria. Por ello, participarán en la formación de tejido conjuntivo de la pared corporal (somatopleura) a la vez que en la de angioblastos, progenitores de células hematopoyéticas y cardíacas (esplacnopleura).

Si alguno de los pliegues del disco embrionario no se desarrolla de manera adecuada o no se encuentran en el espacio y en el tiempo, puede haber defectos de la pared ventral del cuerpo, tanto a nivel torácico como abdominal, permitiendo la salida de las vísceras desde las cavidades corporales definitivas, ya sea hacia el exterior o hacia el celoma extraembrionario atrapado a nivel del cordón umbilical (**Alteraciones de la pared corporal**).

! ALTERACIONES DE LA PARED CORPORAL

- Las anomalías o defectos de la pared corporal ventral pueden producirse a nivel torácico, con la afección del corazón (*ectopia cordis*) en la región abdominal con repercusión en las vísceras (gastrosquisis y onfalocele), o a nivel pélvico, con el compromiso de los órganos urogenitales (extrofia vesical). Todas estas anomalías se deben a que la pared ventral del cuerpo no logra cerrarse, ya sea porque uno o ambos pliegues laterales no progresan adecuadamente en dirección ventral y medial, o bien, porque una vez situados ambos en la línea media no ocurre el proceso normal de fusión.
- La *ectopia cordis* o *ectopia cardíaca* se refiere a la localización extratorácica del corazón. Es consecuencia de la falla en el cierre de los pliegues laterales de la pared corporal, a nivel de la región torácica (**Figura 15-5**). Ocurre en 0.08 de cada 10 000 nacimientos, con predominio en el sexo femenino. Puede presentarse aislada o bien como parte de la pentalogía de Cantrell, donde la extensión del defecto es mayor, implicando la región supraumbilical y manifestándose por *ectopia cordis*, ausencia del pericardio diafragmático, anomalías del desarrollo esternal, defectos en la región anterior del diafragma y malformación de la pared abdominal. El diagnóstico prenatal puede realizarse desde etapas tempranas (tercer mes de gestación), resultando piezas fundamentales la ecografía y la resonancia magnética para descartar defectos estructurales intracardíacos. A pesar de la gravedad del cuadro, en algunos casos existen posibilidades de corrección quirúrgica y de supervivencia, que dependerán de la extensión del defecto y las malformaciones asociadas.
- La *gastrosquisis* es un defecto de la pared abdominal que permite la herniación de asas intestinales y, ocasionalmente, de parte de otros órganos abdominales hacia la cavidad amniótica (**Figura 15-6**). Tiene lugar cuando la pared corporal no logra cerrar a nivel de la región abdominal y generalmente se presenta en la zona paraumbilical derecha. Algunos autores han atribuido la alteración a daño isquémico de la pared abdominal en desarrollo, reconociendo el área paraumbilical derecha como una zona de mayor susceptibilidad a una afección de la arteria onfalomesentérica derecha. Su incidencia es de 0.3-3 casos por cada 10 000 nacimientos y continúa aumentando, resultando más frecuente en madres jóvenes (la mayoría de las madres tienen menos de 21 años) y asociada con exposición al humo de cigarrillo y toxinas del entorno que pudieran condicionar compromiso vascular. El diagnóstico prenatal puede realizarse mediante ecografía fetal y cuantificación elevada de alfafetoproteína en sangre materna y líquido amniótico. Las asas intestinales comprometidas pueden lesionarse por estar expuestas al efecto corrosivo del líquido amniótico o por anudarse entre sí, y pueden comprometer el flujo sanguíneo.
- El onfalocele es también un defecto de la pared corporal ventral a nivel abdominal; sin embargo, no se debe a la falla en el cierre de la pared corporal (**Figura 15-7**). Se produce cuando las asas del intestino medio, que normalmente se hernian dentro del cordón umbilical entre la sexta y décima semana (herniación umbilical fisiológica), no retornan completamente a la cavidad abdominal. Debido a ello, más asas intestinales y otras vísceras, incluido el hígado, pueden atravesar el defecto en la pared abdominal. Su incidencia es de 2.5 casos por cada 10 000 nacimientos. Se asocia con edad materna avanzada (la mayoría de las madres tienen más de 30 años). Otras diferencias con la gastrosquisis son la localización medial (umbilical) del onfalocele, mostrarse cubierto por el amnios (que normalmente recubre el cordón umbilical), una elevada tasa de mortalidad y asociación frecuente (50-70% de los casos) con malformaciones graves, principalmente en el corazón y el sistema nervioso central. El diagnóstico prenatal se realiza con ecografía y cuantificación elevada, aunque menor que en la gastrosquisis, de alfafetoproteína.
- La extrofia vesical es la exposición de la vejiga fuera de la cavidad pélvica y se debe al cierre anómalo de la pared corporal ventral en dicha región. Su incidencia es de 1 caso por cada 40 000 nacimientos y predomina en varones con una relación de 2:1. Suele acompañarse de epispadias, un defecto urogenital caracterizado por la desembocadura de la uretra en la cara dorsal del pene. Una forma de presentación más grave es la extrofia cloacal, que además de la vejiga deja expuesto el recto. Aún representa un reto durante el tratamiento quirúrgico, del cual depende para alcanzar una función adecuada para favorecer su vaciado y continencia.



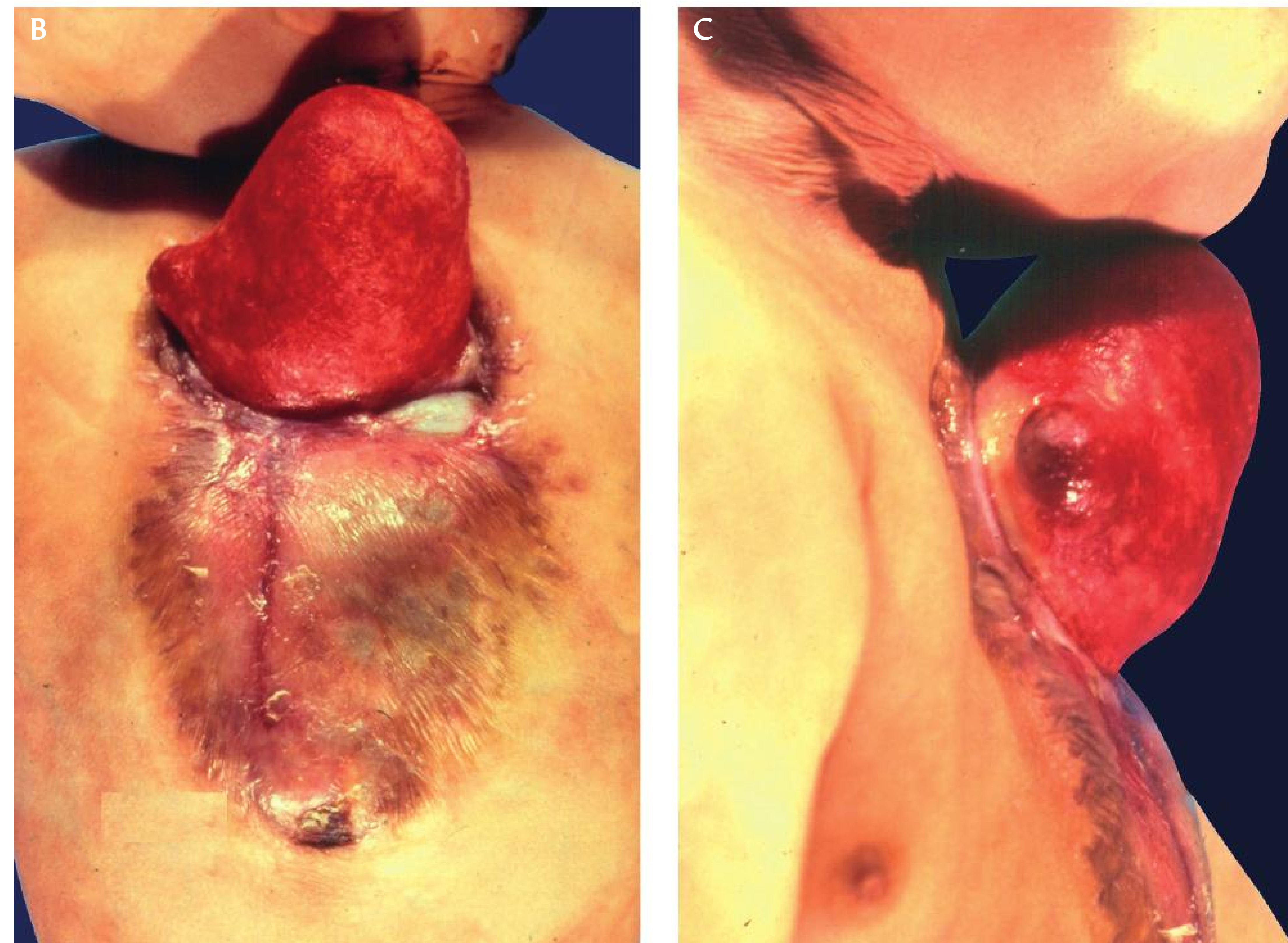


Figura 15-5. *Ectopia cordis*. **A.** Esquema que muestra un corte transversal del cuerpo a nivel del corazón, donde se aprecia la posición del corazón fuera de la cavidad torácica. **B, C.** Recién nacido con esta alteración en una vista ventral y lateral. Nótese cómo el vértice del corazón toca la barbilla del paciente



Figura 15-6. Feto humano de 13 semanas del sexo femenino con gastrosquisis. Obsérvese la salida de asas intestinales de la cavidad abdominal al exterior del cuerpo por un orificio situado en la pared lateral derecha del abdomen, que no involucra al cordón umbilical

DIVISIÓN DEL CELOMA INTRAEMBRIONARIO

La división del celoma intraembrionario en cavidad pericárdica, cavidades pleurales y cavidad abdominal tiene lugar cuando se forman las membranas pleuropericárdicas y el diafragma.

Membranas pleuropericárdicas y pleuroperitoneales

La separación entre las cavidades pleurales y la cavidad pericárdica ocurre a medida que van creciendo los pulmones hacia los conductos pericardicoperitoneales y, como consecuencia, aparecen un par de crestas membranosas en la pared lateral de cada conducto:

- Una membrana pleuropericárdica cefálica, superior a los pulmones en desarrollo (**Figuras 15-8 y 15-9**).
- Una membrana pleuroperitoneal caudal, inferior a los pulmones (**Figura 15-8**).
- Las membranas pleuropericárdicas contienen las venas cardinales comunes, que drenan hacia el sistema venoso del corazón (**Figura 15-9A**). Conforme crecen los pulmones hacia los conductos pericardicoperitoneales (futuras pleuras), las membranas se van expandiendo ventralmente alrededor del corazón y se extienden dentro de la pared corporal, dividiendo al mesénquima en:





Figura 15-7. Feto humano de 10 semanas de gestación del sexo masculino con onfalocele. A. Vista anterior del feto. B. Vista lateral izquierda. Nótese el enorme abultamiento que producen las asas intestinales herniadas en la base del cordón umbilical

– Una capa externa, que se convertirá en la pared torácica.
– Una capa interna (membrana pleuropericárdica), que constituirá el pericardio fibroso, la capa externa del saco pericárdico que envuelve al corazón.

Las membranas pleuropericárdicas crecerán a cada lado y finalmente se encontrarán y se fusionarán entre sí en la línea media con el mesénquima ventral del esófago (mediastino primitivo), que se extiende entre el esternón y la columna vertebral en la séptima semana. Ello separará las cavidades pericárdica y pleural (**Figura 15-9C**).

Las membranas pleuroperitoneales se proyectan hacia los conductos pericardicoperitoneales conforme se expanden los pulmones y la cavidad pleural (**Figura 15-10**). Dichas membranas separan las cavidades pleurales de la cavidad peritoneal, y durante la sexta semana se fusionan con el mesenterio dorsal del esófago y el tabique transverso. El cierre de las aberturas pleuroperitoneales se ve favorecido por la migración de mioblastos (células musculares primordiales) a las membranas pleuroperitoneales.

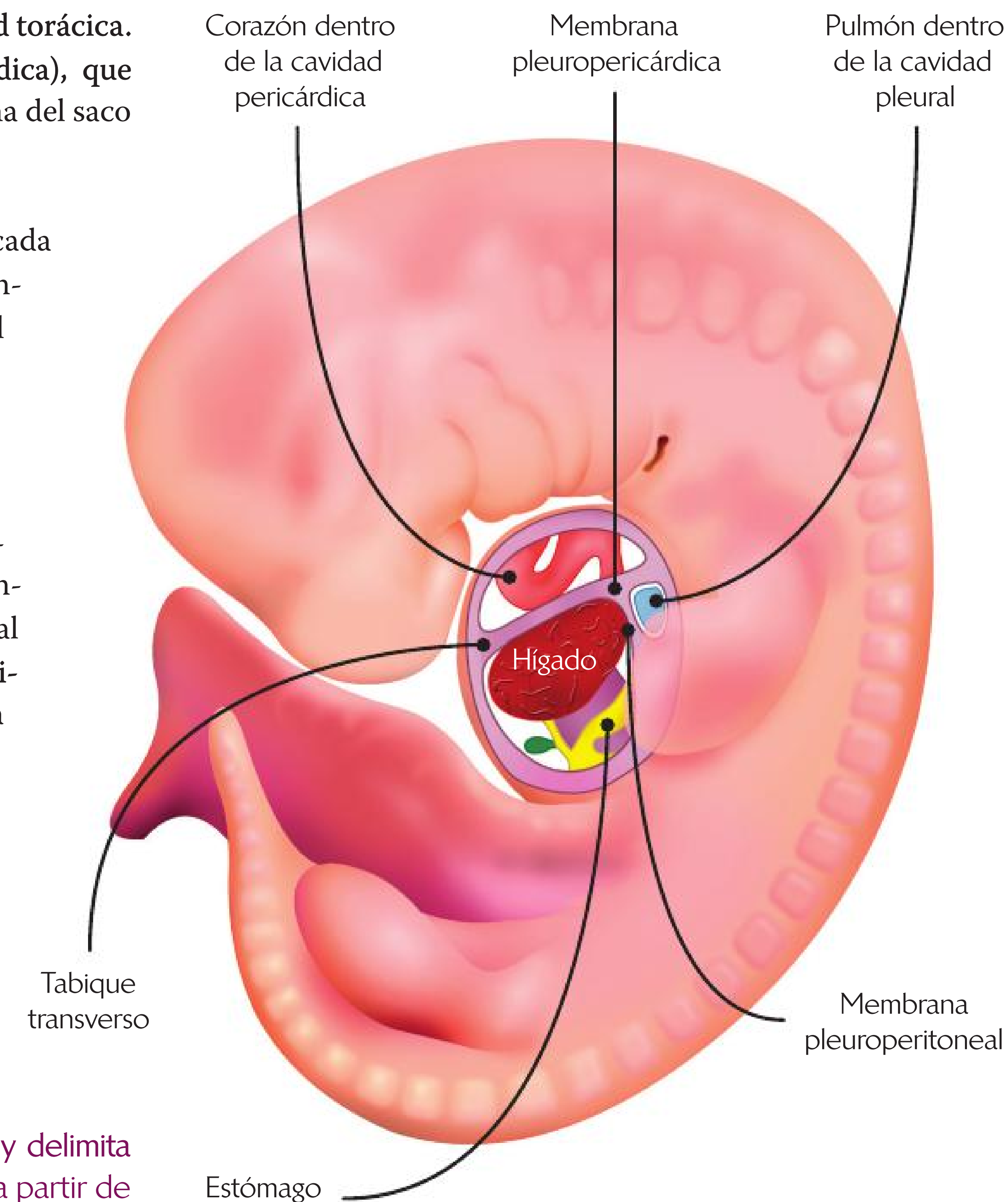


Figura 15-8. División del celoma intraembrionario en un embrión del estadio 15 (días 33-36). Se han formado y fusionado ya las membranas pleuropericárdicas y pleuroperitoneales entre sí y con el tabique transverso, separando las cavidades pericárdica, pleural y peritoneal

DESARROLLO DEL DIAFRAGMA

> El *diafragma* es el principal músculo inspiratorio y delimita las cavidades torácica y abdominal. Se desarrolla a partir de cuatro componentes: el tabique transverso, las membranas pleuroperitoneales, el mesenterio dorsal del esófago y los componentes musculares de las somitas cervicales 3 a 5 de la pared corporal.

El diafragma es una estructura musculotendinosa en forma de cúpula o domo que separa la cavidad torácica de la abdominal, constituyendo el piso convexo de la primera y el techo cóncavo de la última. Se desarrolla a partir de cuatro elementos embrionarios:

- Septo o tabique transverso
- Membranas pleuroperitoneales
- Mesenterio dorsal del esófago (mesoesófago)
- Músculo de la pared corporal lateral

El tabique transverso, compuesto por tejido mesodérmico, forma el primordio del centro tendinoso o tendón central del diafragma (**Figura 15-10**). Este tabique crece dorsalmente a partir de la pared corporal ventrolateral del embrión y crea una división semicircular que separa el corazón del hígado. Puede apreciarse por primera vez a finales de la tercera semana como una masa de tejido mesodérmico en la cual estará inmersa gran parte del hígado durante las fases iniciales de su desarrollo. Para la cuarta semana adquiere su posición definitiva gracias a la flexión o plegamiento ventral de la cabeza (**Figura 15-3**), separando de manera incompleta las cavidades pericárdica y abdominal. Aunque las cavidades pleurales quedan separadas de la cavidad pericárdica, esta última aún se comunica con la cavidad peritoneal mediante dos grandes aberturas, los canales pericardicoperitoneales, situados a los lados del esófago. Estos conductos desaparecerán una vez que el tabique transverso se expanda y fusione con las membranas pleuroperitoneales y con el mesenterio dorsal del esófago, creando el primordio del diafragma (**Figura 15-10B**), con lo cual se completa la partición entre las cavidades torácica y abdominal. Así, el diafragma definitivo quedará constituido por: 1) las membranas pleuroperitoneales que forman las porciones laterales, amplias en la etapa fetal temprana y reducidas en el diafragma del recién nacido, 2) el mesenterio dorsal del esófago o mesoesófago, en el cual crecen mioblastos que originarán un par de fascículos musculares divergentes, denominados ***pilares diafragmáticos***, que cruzan el plano medio por delante de la aorta, y 3) el tabique transverso, que, como ya se mencionó, constituye el centro frénico o porción tendinosa del diafragma.

Por último, durante las semanas 9 y 12, los pulmones y las cavidades pleurales crecen penetrando las paredes corporales laterales y las segmentan verticalmente formando dos capas:

- Una capa externa que constituye la pared abdominal definitiva.
- Una capa interna que contribuye a las porciones periféricas del diafragma.

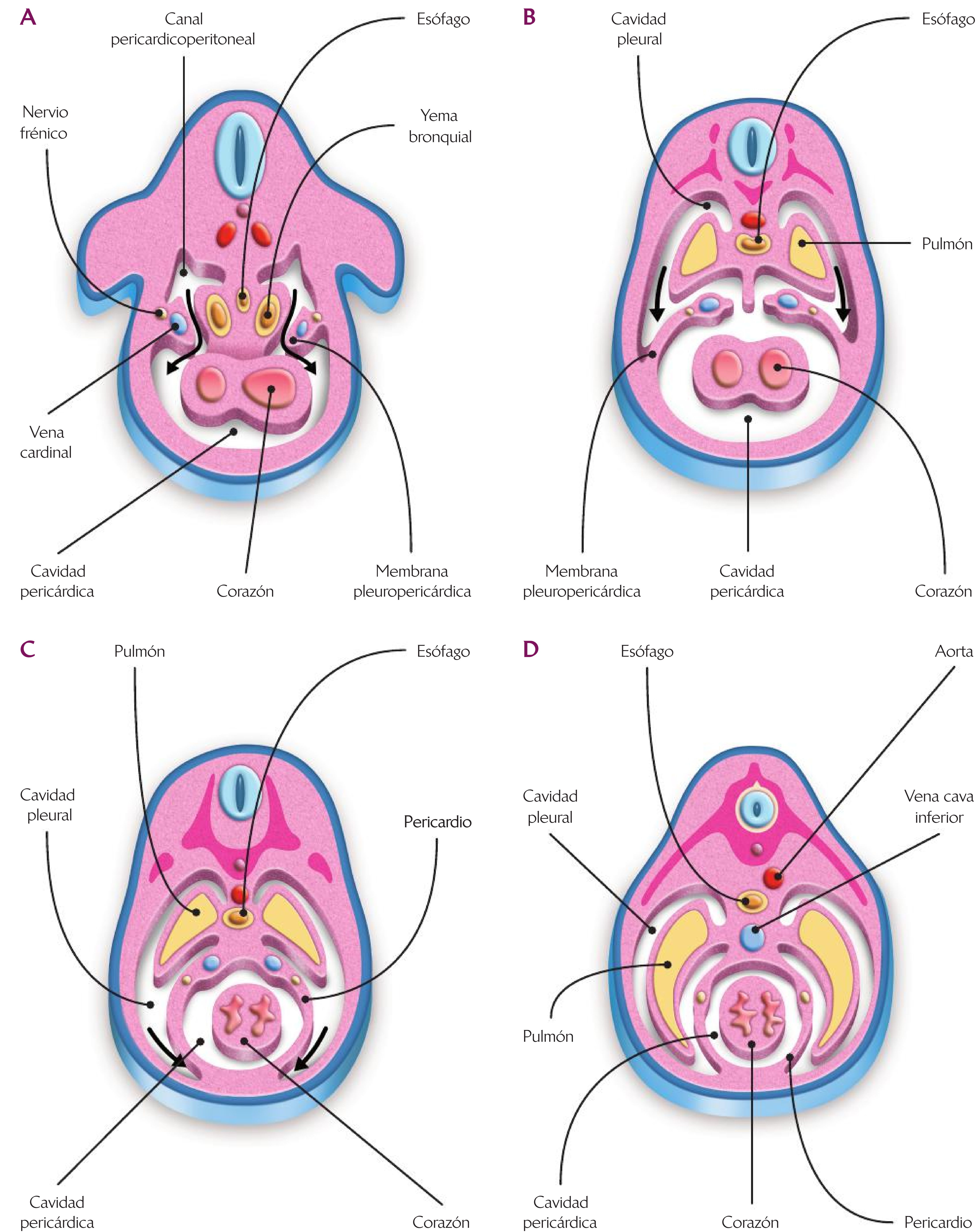


Figura 15-9. Separación de las cavidades pleurales de la cavidad pericárdica y del desarrollo y crecimiento de los pulmones, la expansión de las cavidades pleurales y del pericardio fibroso. Cortes transversales en embriones de diferentes edades. **A.** Quinta semana: se señalan con *flechas* las comunicaciones entre los canales pericardicoperitoneales y la cavidad pericárdica. **B.** Sexta semana: se muestra con *flechas* el desarrollo de las cavidades pleurales conforme se expanden hacia la pared del cuerpo. **C.** Séptima semana: se esquematiza la expansión de las cavidades pleurales ventralmente alrededor del corazón, así como el momento en que las membranas pleuropericárdicas se fusionan entre sí en el plano medio y con el mesodermo ventral del esófago. **D.** Octava semana, donde se observa la continua expansión pulmonar y de las cavidades pleurales y la formación del pericardio fibroso y de la pared del tórax

Las células musculares de la pared del cuerpo provienen de las somitas de los niveles cervicales 3 a 5 (C3-C5), y penetran en las membranas pleuroperitoneales para formar la parte muscular del diafragma. A medida que las cavidades pleurales se van expandiendo hasta las paredes laterales, dan lugar a los senos costodiafragmáticos, otorgándole al diafragma su forma característica en cúpula (**Figura 15-11**). **Después del nacimiento**, estos senos se van reduciendo y aumentando alternativamente de modo que los pulmones entran y salen de ellos durante la inspiración y la espiración.

Si por alguna circunstancia los cuatro componentes del diafragma no coordinan su desarrollo o alguno de ellos crece defectuosamente, pueden dar lugar a diferentes defectos de este músculo que pueden ser leves, y manifestarse incluso hasta la edad adulta, o graves, y dejar amplios orificios que permiten el paso de vísceras abdominales a la cavidad torácica y repercutir de forma importante en el desarrollo pulmonar y cardíaco, comprometiendo la función y la vida en el período perinatal (**Hernia diafragmática congénita**).

Se han implicado varios mecanismos genéticos en el desarrollo normal del diafragma y en la formación de la hernia diafragmática. Estudios recientes han demostrado que el gen *WT1* (tumor de Wilms 1) y la vía de señalización Wnt/ catenina β participan de forma decisiva en los procesos de regulación, diferenciación, proliferación mesotelial y muerte celular durante el desarrollo diafragmático.

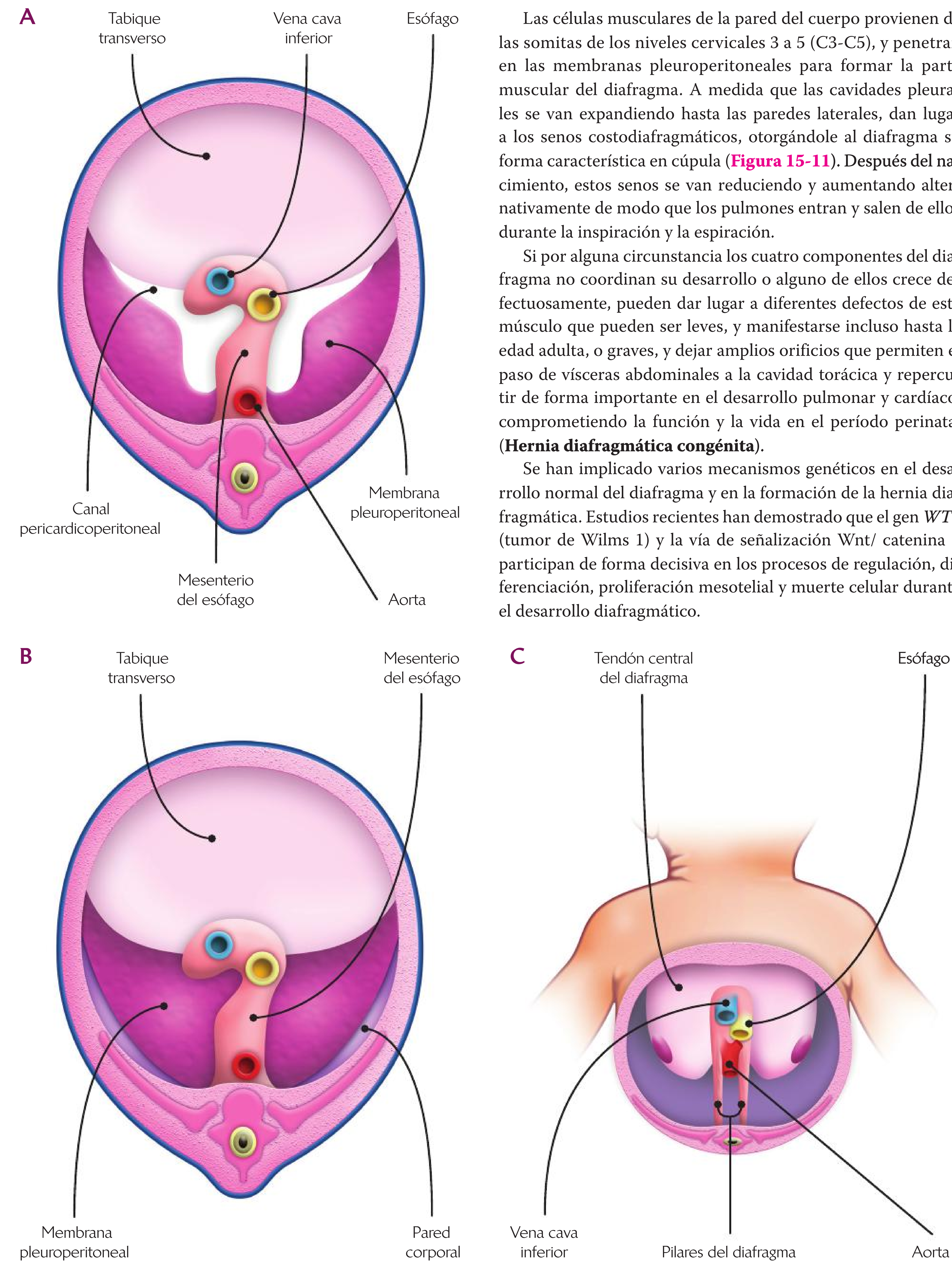


Figura 15-10. Formación del diafragma. **A.** Corte transversal del embrión durante la cuarta semana que muestra el tabique transverso, las membranas pleuroperitoneales y el mesenterio del esófago aún no fusionados, permitiendo entre ellos los conductos pericardicoperitoneales. **B.** Corte transversal de un feto de 12 semanas en donde se han fusionado los elementos que forman el diafragma. **C.** Constitución definitiva del diafragma en un recién nacido

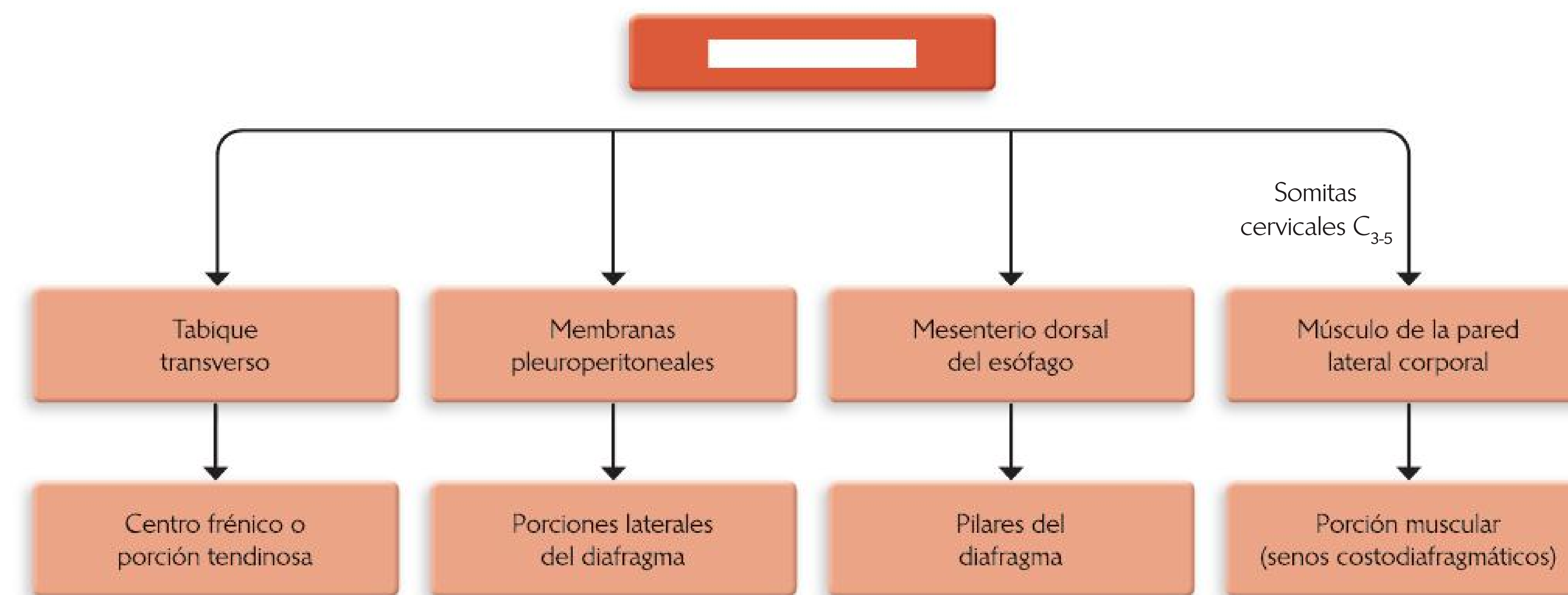


Figura 15-11. Mapa conceptual del desarrollo del diafragma

Cambio postural e inervación

Durante la cuarta semana, el tabique transverso se sitúa a nivel cervical. Hacia la sexta semana, el diafragma en desarrollo se ubica a nivel de las somitas torácicas y para el comienzo de la octava semana se localiza a nivel de la primera vértebra lumbar. El cambio de posición del diafragma se debe a que la porción dorsal del embrión, incluyendo la columna vertebral, crece más deprisa que la parte ventral.

Conocer los cambios posturales y el aporte de las células musculares de la pared corporal en el desarrollo diafragmático permite entender la inervación del diafragma en el adulto. Como se ha mencionado, durante la cuarta semana el tabique transverso se ubica a nivel cervical, en relación con las somitas cervicales 3-5. Durante la quinta semana, los mioblastos de estas somitas migran hacia el diafragma en desarrollo llevando consigo sus fibras neurales, que darán origen a los nervios frénicos. Esto explica que la inervación motora del diafragma provenga de los ramos ventrales primarios del tercer, cuarto y quinto nervios raquídeos cervicales. La raíz principal del nervio frénico deriva del cuarto nervio cervical (C4) y las raíces accesorias del tercero y quinto nervios cervicales (C3, C5). Conforme el diafragma continúa desplazándose caudalmente, los nervios frénicos tomarán un curso descendente desde su origen cervical, adquiriendo una longitud cercana a los 30 cm en el adulto. Por otro lado, el borde costal recibe fibras sensitivas de los nervios intercostales inferiores debido a que la parte periférica del diafragma se origina en las paredes corporales laterales. Esto es importante, pues los nervios frénicos proporcionan inervación sensitiva únicamente a la porción central del diafragma, y serán los nervios intercostales inferiores (T5-T11) y subcostales (T12) los que brinden inervación sensitiva en la porción periférica.

! HERNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÉNITA

Se considera *hernia diafragmática congénita* a la protrusión de contenido abdominal hacia la cavidad torácica a través de un defecto en el diafragma que permite la comunicación entre ambas cavidades. El defecto puede localizarse en la porción posterolateral del diafragma (hernia de Bochdalek), en la porción anterior (hernia de Morgagni) o en el hiato esofágico (hernia hiatal). Se presenta en 1 de cada 2000-5000 nacidos vivos, con mayor frecuencia en mujeres (1.8:1 respecto a hombres). La relevancia de la hernia diafragmática congénita estriba en el compromiso respiratorio, potencialmente mortal, que puede condicionar, asociado tanto con la inhibición en el desarrollo y la maduración pulmonar (hipoplasia pulmonar) como con la limitación funcional de la mecánica ventilatoria (compresión pulmonar).

Hernia posterolateral o de Bochdalek

Es la variedad más frecuente, representando cerca del 95% de los casos. Se debe a la formación o fusión defectuosa de las membranas pleuroperitoneales con el tabique transverso, el mesenterio dorsal del esófago o el músculo de la pared corporal lateral, lo que da lugar a una gran abertura en la región posterolateral del diafragma. Como consecuencia de ello, las cavidades peritoneal y pleural son continuas entre sí a lo largo de la pared corporal posterior. Habitualmente el defecto es unilateral, con predominio izquierdo en el 85-90% de los casos. Esto se debe a que normalmente el lado izquierdo cierra después que el derecho, siendo más susceptible a verse alterado (**Figura 15-12**).

Las membranas pleuroperitoneales se fusionan con los otros tres componentes diafragmáticos a finales de la sexta semana. Si un canal pleuroperitoneal todavía está abierto cuando los intestinos regresan al abdomen desde el cordón umbilical en la décima semana, parte del intestino y otras vísceras pueden pasar hacia el tórax, desplazando a los pulmones y el corazón por compresión y afectando el proceso normal de fijación intestinal, explicando la presencia de malrotación intestinal que está presente en la gran mayoría de los casos.

El diagnóstico prenatal se realiza mediante ecografía, que muestra órganos abdominales dentro de la cavidad torácica del feto. Al nacimiento, la mayoría de los pacientes presentan datos

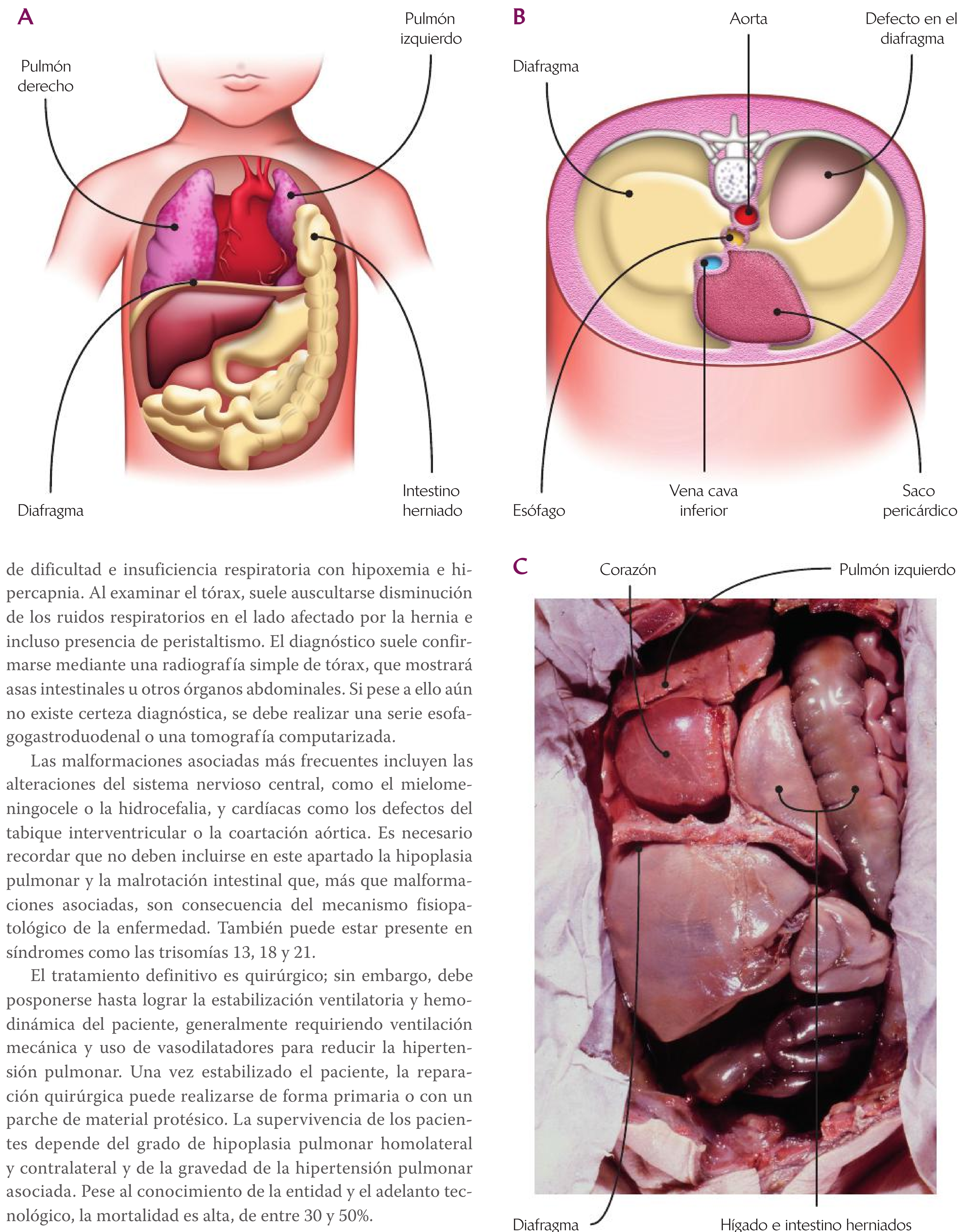


Figura 15-12. Hernia diafragmática de Bochdalek. **A.** Esquema de una vista ventral que permite ver el defecto a nivel del diafragma y el paso de asas intestinales al interior de la cavidad torácica. **B.** Esquema de un corte transversal a nivel del diafragma que muestra el orificio en su porción posteroizquierda. **C.** Fotografía de un feto de 18 semanas con este defecto

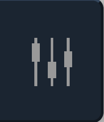
de dificultad e insuficiencia respiratoria con hipoxemia e hipercapnia. Al examinar el tórax, suele auscultarse disminución de los ruidos respiratorios en el lado afectado por la hernia e incluso presencia de peristaltismo. El diagnóstico suele confirmarse mediante una radiografía simple de tórax, que mostrará asas intestinales u otros órganos abdominales. Si pese a ello aún no existe certeza diagnóstica, se debe realizar una serie esofagogastroduodenal o una tomografía computarizada.

Las malformaciones asociadas más frecuentes incluyen las alteraciones del sistema nervioso central, como el mielomeningocele o la hidrocefalia, y cardíacas como los defectos del tabique interventricular o la coartación aórtica. Es necesario recordar que no deben incluirse en este apartado la hipoplasia pulmonar y la malrotación intestinal que, más que malformaciones asociadas, son consecuencia del mecanismo fisiopatológico de la enfermedad. También puede estar presente en síndromes como las trisomías 13, 18 y 21.

El tratamiento definitivo es quirúrgico; sin embargo, debe posponerse hasta lograr la estabilización ventilatoria y hemodinámica del paciente, generalmente requiriendo ventilación mecánica y uso de vasodilatadores para reducir la hipertensión pulmonar. Una vez estabilizado el paciente, la reparación quirúrgica puede realizarse de forma primaria o con un parche de material protésico. La supervivencia de los pacientes depende del grado de hipoplasia pulmonar homolateral y contralateral y de la gravedad de la hipertensión pulmonar asociada. Pese al conocimiento de la entidad y el adelanto tecnológico, la mortalidad es alta, de entre 30 y 50%.

Hernia anterior o de Morgagni

Es menos frecuente, representando el 2-4% de las hernias diafragmáticas. Ocurre a través del foramen esternocostal



(agujero de Morgagni), por el cual discurren los vasos epigástricos superiores, por lo que también se le denomina ***hernia*** *paraesternal*. **La mayoría de estas hernias son asintomáticas** y los pacientes suelen diagnosticarse años después del nacimiento, generalmente por un cuadro de disnea "habitual" (rara vez presentan insuficiencia respiratoria) u obstrucción intestinal, o bien, de manera incidental tras la realización de una radiografía de tórax. Suele existir un saco herniario que contiene parte del hígado o del colon transverso. La reparación quirúrgica es menos compleja que en la hernia posterolateral y el pronóstico es excelente.

Hernia hiatal

Se produce por el paso de una porción del estómago a través del hiato esofágico, por el cual discurren normalmente el esófago y el nervio vago. Aunque generalmente constituye una lesión adquirida durante la vida adulta asociada con obesidad, envejecimiento y otras condiciones que pueden debilitar el músculo diafragmático, un hiato esofágico de tamaño mayor a lo normal es una anomalía congénita poco frecuente y sus principales manifestaciones, dolor y pirosis, serán secundarias al reflujo gastroesofágico asociado.

RESUMEN

- **A finales de la tercera semana, el mesodermo de la placa lateral se divide en dos capas: una capa parietal o somática y una** capa visceral o esplácnica. El espacio que se crea entre estas dos capas constituye la cavidad corporal primitiva o celoma intraembrionario.
- **En la cuarta semana, la cavidad corporal primitiva tiene forma de herradura y se sitúa en el mesodermo cardiogénico y lateral.** La curvatura de la cavidad representa la futura cavidad pericárdica, y sus prolongaciones laterales, las futuras cavidades pleural y peritoneal. Durante el plegamiento del disco embrionario, las partes laterales del celoma comienzan a crecer sobre la cara anterior del embrión. Estos pliegues están formados por la capa parietal del mesodermo de la placa lateral, ectodermo subyacente y células de las somitas subyacentes; a medida que estos pliegues progresan, la capa visceral y el endodermo también se pliegan en dirección ventral hasta cerrarse para formar el tubo intestinal. Los pliegues laterales de la pared del cuerpo se fusionan para cerrar la pared corporal ventral, excepto por la región del pedículo de fijación donde se incorpora el cordón umbilical.
- **La capa parietal del mesodermo de la placa lateral forma las membranas serosas parietales (peritoneo, pleura y pericardio parietal);** lo mismo sucede con las membranas serosas viscerales que recubren a los órganos formados por la capa visceral del mesodermo lateral.
- **En la séptima semana, la cavidad pericárdica embrionaria se comunica con la cavidad peritoneal por medio de los conductos** pericardicoperitoneales pares. Más adelante se formarán cerca de los extremos craneal y caudal de estos conductos unas membranas que durante la expansión pulmonar irán creciendo hasta fusionarse.
- **Las membranas pleuropericárdicas (craneales) se fusionan con el mesodermo ventral al esófago y separan la cavidad pericárdica** de las cavidades pleurales. La fusión de las membranas pleuroperitoneales (caudales) durante la formación del diafragma separa las cavidades pleurales de la cavidad peritoneal, proceso que concluye en la octava semana del desarrollo.

AUTOEVALUACIÓN

Visita el sitio web complementario para resolver las siguientes preguntas:

( ) **1.** La herniación umbilical fisiológica ocurre:
a. Del celoma extraembrionario hacia el intraembrionario
b. Posterior al desarrollo completo del diafragma
c. A través del foramen de Bochdalek
d. A inicios de la sexta semana

( ) **2.** Si visualizamos la cavidad corporal primitiva como una herradura, la flexura o doblez es la que da origen a:
a. La cavidad pericárdica
b. Las cavidades pleurales
c. La cavidad peritoneal
d. La cavidad pélvica

( ) **3.** Anomalía del desarrollo que NO se debe a la alteración del cierre de la pared corporal ventral:
a. Gastrosquisis
b. Onfalocele
c. *Ectopia cordis*
d. Extrofia vesical

( ) **4.** El septo o tabique transverso:
a. Se compone de tejido endodérmico
b. Aparece a nivel de las somitas torácicas
c. Origina el centro frénico o tendón central
d. Recibe fibras sensitivas de la pared corporal

( ) **5.** La hernia diafragmática más frecuente es la:
a. Anterior
b. Paraesofágica
c. Paraesternal
d. Posterolateral

( ) **6.** El centro tendinoso o tendón central del diafragma deriva de:
a. Septo o tabique transverso
b. Membranas pleuroperitoneales
c. Mesoesófago
d. Músculo de la pared lateral

( ) **7.** Se origina por la formación o fusión defectuosa de las membranas pleuroperitoneales con el tabique transverso, el mesenterio dorsal del esófago o el músculo de la pared corporal lateral:
a. Hernia hiatal
b. Hernia de Morgagni
c. Hernia de Bochdalek
d. Eventración del diafragma

( ) **8.** El celoma intraembrionario se forma entre:
a. El ectodermo y el mesodermo somático lateral
b. El endodermo y el mesodermo esplácnico lateral
c. La somatopleura y la esplacnopleura
d. El mesodermo somático lateral y el parietal

( ) **9.** En el diafragma definitivo, es el componente que "cuantitativamente" tiene menor representación:
a. Tendón central del diafragma
b. Mesenterio del esófago
c. Mesénquima de la pared corporal
d. Membranas pleuroperitoneales

( ) **10.** Las siguientes estructuras contribuyen con el septo o tabique transverso para formar el diafragma, EXCEPTO:
a. El mesenterio del esófago
b. Las membranas pleuroperitoneales
c. Las membranas pleuropericárdicas
d. El mesénquima de la pared corporal

 VISITA EL SITIO WEB Y ENCONTRARÁS:

- Figuras
- Casos clínicos
- Embriofetoteca
- Enlaces de interés
- Lecturas recomendadas

CAPÍTULO 16

DESARROLLO DE CARA Y CUELLO

Manuel Arteaga Martínez
Isabel García Peláez
María Elena Samar
Rodolfo Esteban Ávila

OBJETIVOS

- Identificar las estructuras embrionarias que participan en la formación de la cara y el cuello.
- Conocer el desarrollo normal de los arcos faríngeos y su importancia en el desarrollo de las estructuras superficiales y profundas de la cara y el cuello.
- Comprender la importancia que tienen las células de la cresta neural para el desarrollo de la región y cómo un trastorno en la llegada de estas células puede producir diferentes patologías.
- Entender el desarrollo normal de las glándulas del cuello y su origen embrionario.

INTRODUCCIÓN

Muy temprano en el desarrollo embrionario queda determinado cuál va a ser su extremo cefálico y, por lo tanto, dónde se formará la cabeza del embrión; durante la tercera semana aparece la placa neural, cuyo extremo dilatado señala que en esa región se desarrollarán el encéfalo, el cráneo y la cara del embrión. Durante la cuarta semana, el tubo neural crece rápidamente y forma las vesículas encefálicas primarias, cuyo volumen lo convierte en el componente más voluminoso de la región craneofacial.

También en la cuarta semana, ventral al encéfalo en desarrollo, se encuentra en la cara, constituida en este momento por una depresión más o menos central, el estomodeo, rodeado de varios relieves: los primordios faciales. Al fondo del estomodeo hay una membrana, la membrana bucofaríngea, que se rompe al final de esta cuarta semana dando acceso a la faringe primitiva. En conjunto, las vesículas encefálicas y la cara darán origen a la cabeza. Un poco más caudal, el cuerpo del embrión se estrecha ligeramente para constituir la región cervical, futuro cuello del embrión, el cual está rodeado ventrolateralmente por una serie de abultamientos y depresiones, el aparato faríngeo; por dentro de este aparato faríngeo queda la faringe primitiva o porción cefálica del intestino primitivo.

A los primordios faciales y al aparato faríngeo llegan contribuciones importantes de células de la cresta neural, que en esta región se han desprendido del tubo neural aun antes de su cierre. Estas células de la cresta neural pueblan la región craneofacial y cervical, y junto con el mesodermo local darán lugar al tejido muscular, conjuntivo, esquelético y vascular de la región. Algunas glándulas endocrinas importantes de nuestro cuerpo tienen origen en esta región con la aportación de estos mismos tejidos embrionarios y el endodermo que recubre la faringe primitiva.

APARATO FARÍNGEO

El aparato faríngeo en el humano está formado por cinco arcos faríngeos y cuatro surcos, bolsas y membranas faríngeas. Se forman en la región ventrolateral del cuello del embrión rodeando a la faringe primitiva y van apareciendo en pares en secuencia cefalocaudal a partir de la cuarta semana. Participan en la formación de estructuras de la cara y del cuello y están constituidos por mesodermo y células de la cresta neural.

El aparato faríngeo o branquial consta de arcos, bolsas, surcos y membranas, y está situado en la región cefálica del embrión rodeando ventrolateralmente a la faringe primitiva. Estos componentes del aparato faríngeo forman externa e internamente un conjunto de abultamientos muy notorios, los arcos faríngeos, que están separados por depresiones que por la superficie externa del embrión se denominan ***surcos faríngeos***, y por dentro, en la faringe primitiva, se designan como ***bolsas faríngeas*** (**Figura 16-1**). **Separando los surcos faríngeos de sus** correspondientes bolsas faríngeas queda una banda de tejido, las membranas faríngeas. El aparato faríngeo comienza su desarrollo en la cuarta semana y sus arcos, bolsas, surcos y membranas se forman en pares en secuencia cefalocaudal; para el final de la cuarta semana pueden observarse con toda claridad en la superficie del embrión cuatro pares de arcos faríngeos y uno más en posición caudal que se continúa con el cuerpo del embrión. En otras especies se forman seis pares de arcos faríngeos; sin embargo, en el humano habitualmente solo se forman cinco, faltando el equivalente al quinto par de esas otras especies. Dada esta aparición secuencial que tienen los componentes del aparato faríngeo y su diferente contribución a las estructuras de la cara y del cuello definitivos, serán descritos por separado en la misma secuencia en la que aparecen.

Arcos faríngeos

Inician su desarrollo en la cuarta semana como resultado de la llegada de las células de la cresta neural craneal que han migrado en dirección ventrolateral, y contribuyen a la formación de

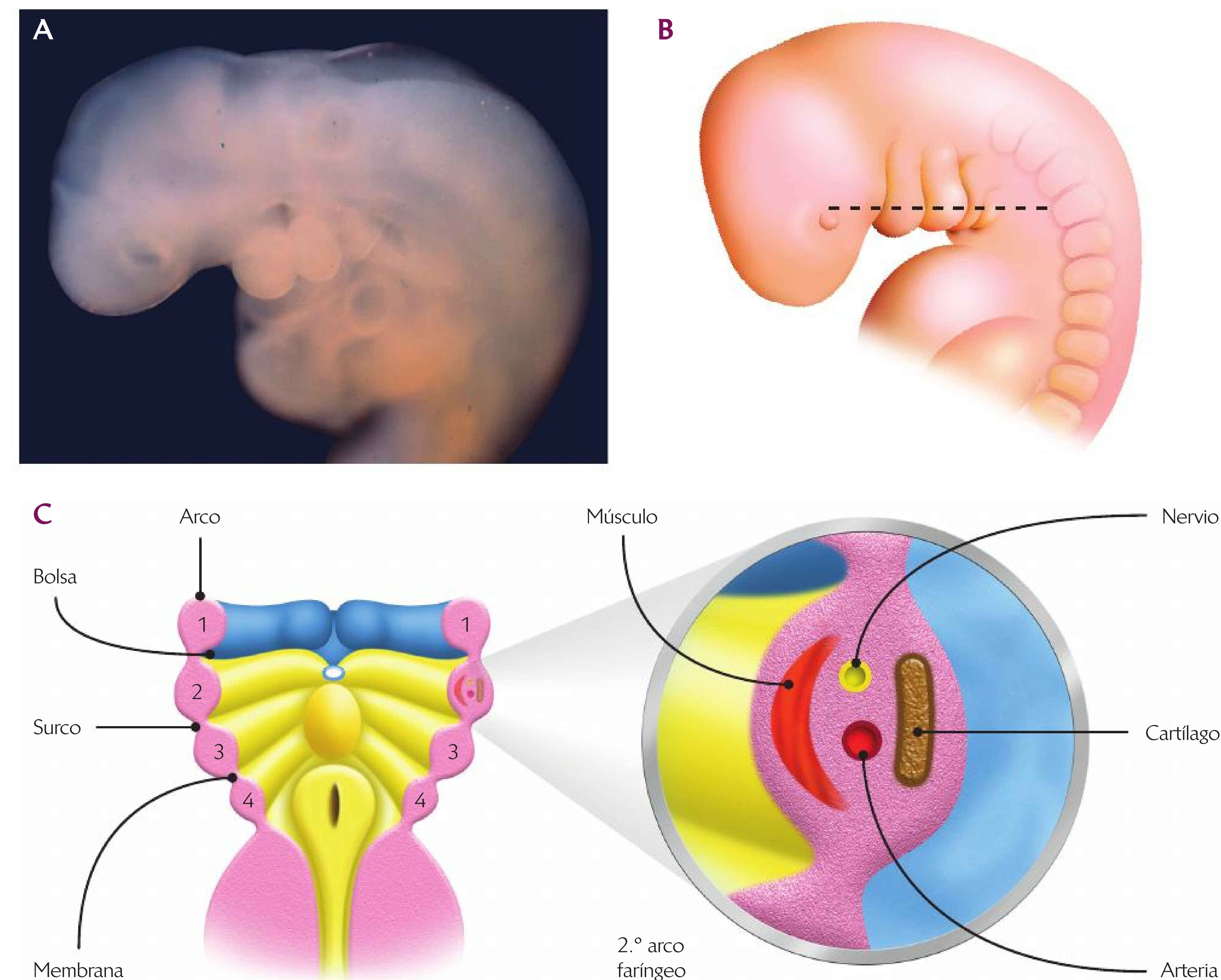


Figura 16-1. Desarrollo del aparato faríngeo. **A.** Embrión humano de la cuarta semana que muestra los arcos y surcos faríngeos del lado izquierdo. **B.** Esquema de un embrión de la misma edad. La *línea punteada* señala el plano de corte de "C". **C.** Piso de la faringe primitiva durante la cuarta semana. Nótese la disposición de los arcos, surcos, bolsas y membranas faríngeas, y cómo incluido en el mesénquima de cada uno de los arcos hay un arco aórtico, un cartílago, un botón muscular y un nervio

la cabeza y el cuello. Se desarrollan en pares, como elevaciones superficiales a los lados de la faringe primitiva. Su diferenciación craneocaudal depende de la expresión de genes *HOX* y de gradientes de concentración de ácido retinoico, con excepción del primer arco, que es independiente de estos genes; por el contrario, para la formación del segundo y tercer arco es indispensable la expresión de *HOXA-2* y *HOXA-3*.

Cada arco faríngeo tiene un núcleo de mesénquima recubierto por ectodermo en su cara externa y endodermo en su cara interna. Dicho mesénquima deriva del mesodermo paraaxial y lateral y de células de la cresta neural. Incluido en el mesénquima de cada arco faríngeo hay un vaso sanguíneo o arco aórtico, un cartílago, un primordio muscular y un nervio (**Figura 16-1C**).

El primer par, o arco mandibular, aparece aproximadamente a los 23 ± 1 días. Forma dos prominencias a los lados del estomodeo: el proceso maxilar y el proceso mandibular (**Figura 16-2**). Ambos procesos serán responsables del desarrollo del esqueleto óseo del tercio medio e inferior de la cara y de los tejidos blandos de esas porciones.

El segundo par, o arco hioideo, aparece aproximadamente a los 24 ± 1 días; contribuye a la formación del hueso hioides (**Figura 16-2**). Los arcos faríngeos caudales al segundo solo se denominan por número. El quinto par generalmente no se forma en el humano, y el sexto par es pequeño o rudimentario.

Durante la quinta semana, el mesénquima mixto de los arcos faríngeos (mesodermo más cresta neural) prolifera constantemente. El mayor crecimiento es el que presenta el segundo arco, que crece fundamentalmente en dirección caudal superponiéndose al tercero y cuarto arcos y ocultándolos por completo, dejando un pequeño espacio denominado *seno cervical* (**Figura 16-3B**), el cual finalmente desaparece al final de la séptima semana cuando se fusiona el segundo arco con el tercero, cuarto y sexto (**Figura 16-3C**). Cuando ocurre el crecimiento caudal del segundo arco, este expresa *SHH*, *FGF-8* y *BMP-7*, que aparentemente son los responsables de la proliferación del mesénquima subyacente. Ocasionalmente, el seno cervical puede persistir de forma parcial o total y da lugar a quistes, senos o fístulas laterales del cuello, que por lo general se localizan sobre el trayecto del borde anterior del músculo esternocleidomastoideo.

Derivados vasculares (arcos aórticos)

Como se ha señalado, incluido en el mesénquima de cada uno de los arcos faríngeos se encuentra una arteria, la cual emerge del saco aortopulmonar y termina en alguna de las aortas dorsales (**Capítulo 22**); durante su trayecto, estos vasos rodean lateralmente a la faringe primitiva (**Figuras 16-4 y 22-45**). Cada uno de ellos dará origen a diversos segmentos vasculares de la cabeza y el cuello. Los arcos aórticos aparecen y desaparecen de forma secuencial, de tal manera que, cuando se desarrolla el sexto par, ya han desaparecido el primero y el segundo.

El primer par de arcos aórticos (arco mandibular) aparece a los 22 ± 1 días, y 3 o 4 días más tarde han desaparecido casi en su totalidad y la porción que persiste dará origen a la arteria maxilar y a parte de las arterias carótidas externas (**Figura 22-46A,B**).

El segundo par de arcos aórticos aparece casi al mismo tiempo que el primero, e igual que el arco precedente, desaparece unos cuantos días después, persistiendo solo algunas porciones que formarán las arterias hioideas y estapedias.

Alrededor de los 28 ± 1 días ya pueden identificarse los terceros, cuartos y sextos pares de arcos aórticos, ya que los dos primeros han desaparecido (**Figura 22-46C**).

Del tercer par de arcos aórticos se originarán finalmente las arterias carótidas comunes y las porciones proximales de las arterias carótidas internas. Del cuarto arco aórtico izquierdo se forma el segmento del cayado aórtico comprendido entre la carótida primitiva izquierda y la arteria subclavia izquierda, mientras que del cuarto arco aórtico derecho surgirá el segmento proximal de la arteria subclavia derecha. En cuanto al sexto arco aórtico izquierdo, de su porción proximal se originará la parte proximal de la arteria pulmonar izquierda y de su porción distal, el conducto arterioso, el cual se oblitera al nacimiento. Finalmente, de la porción proximal del sexto arco aórtico derecho se formará la parte proximal de la arteria pulmonar derecha (**Figura 22-46D-F**).

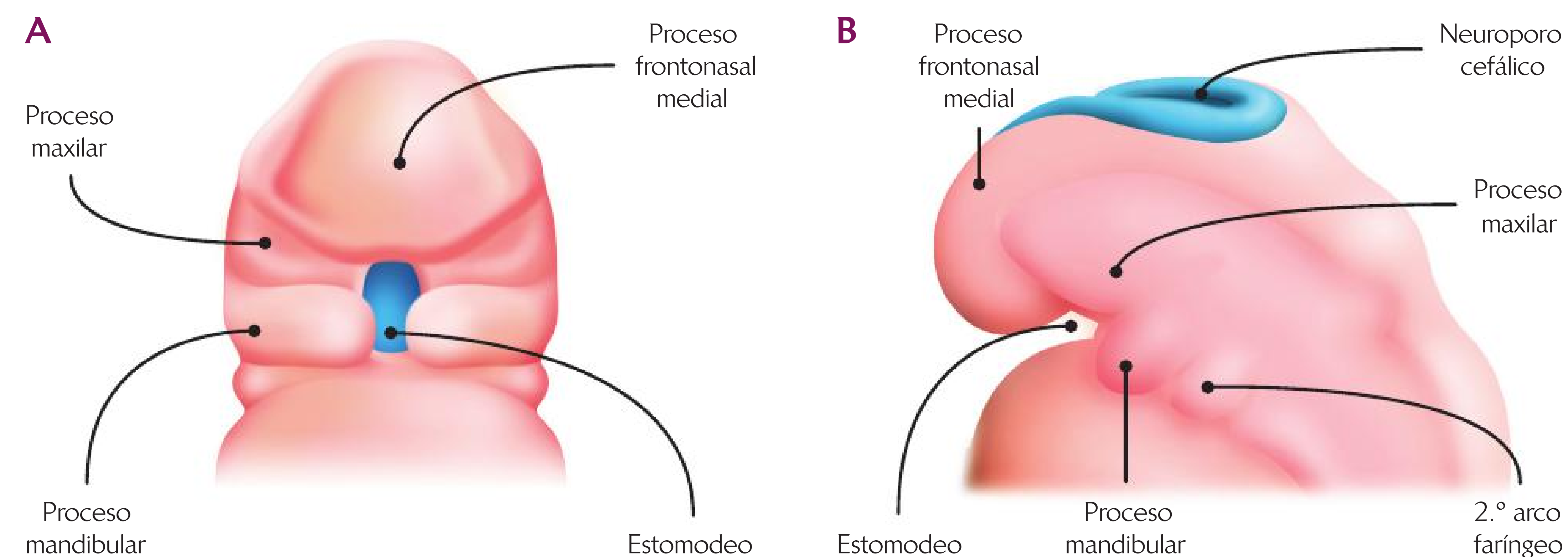


Figura 16-2. Desarrollo de los arcos faríngeos. **A.** Embrión de la cuarta semana, vista ventral. Se puede apreciar el estomodeo limitado cranealmente por el proceso frontonasal medial y hacia los lados por los procesos maxilares y mandibulares; estos dos últimos correspondientes al primer arco faríngeo. **B.** Embrión de la misma edad, vista lateral izquierda. Nótense la posición y relaciones de los procesos maxilar y mandibular izquierdos y la presencia del segundo arco faríngeo

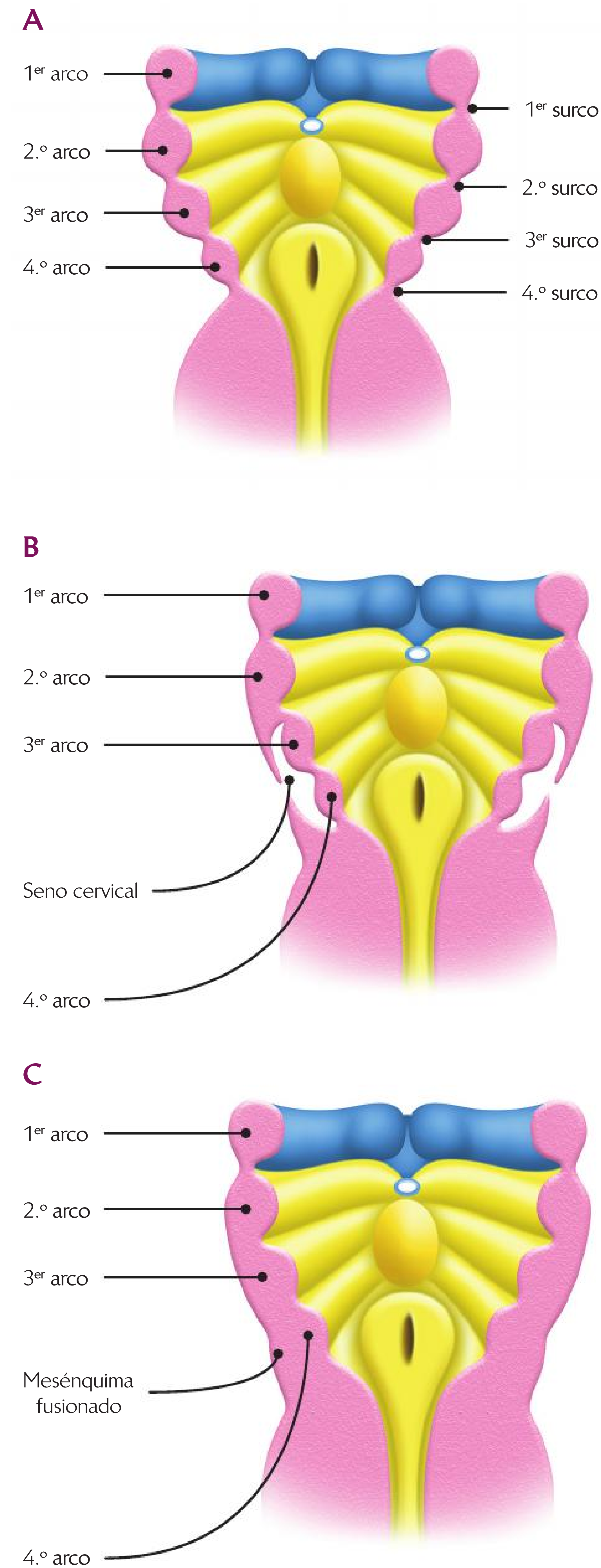


Figura 16-3. Desarrollo de los arcos faríngeos. **A.** Piso de la faringe de la cuarta semana, mostrando la disposición simétrica y uniforme de los cuatro primeros arcos faríngeos. **B.** Piso de la faringe de la quinta semana; el 2.° arco ha crecido caudalmente y sobrepasa y cubre el 3.° y 4.° arcos, formándose el seno cervical. **C.** Piso de la faringe de la séptima semana; el seno cervical se ha obliterado y se ha fusionado el mesénquima del 2.°, 3.°, 4.° y 6.° arcos

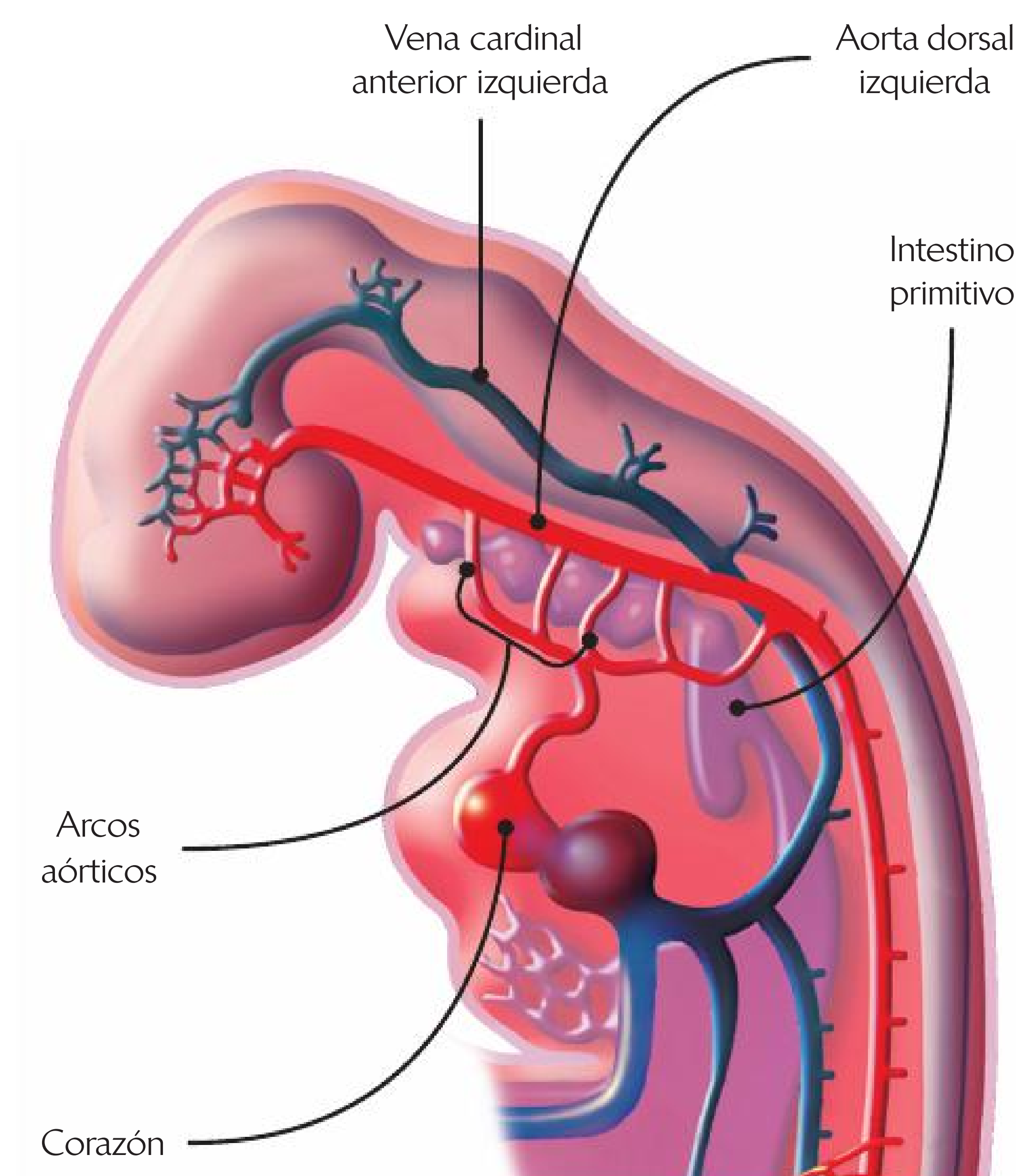


Figura 16-4. Desarrollo de los arcos aórticos. Mitad cefálica de embrión de la cuarta semana en una vista lateral izquierda. Obsérvense los arcos aórticos izquierdos surgiendo del tubo cardíaco y terminando en la aorta dorsal izquierda

El desarrollo anómalo de los arcos aórticos puede causar diversas alteraciones, que son descritas en el **Capítulo 22** (**Alteraciones de los arcos aórticos**).

Derivados óseos y cartilaginosos

Del mesénquima o del molde cartilaginoso de cada uno de los arcos faríngeos se formarán diferentes estructuras óseas o ligamentos de la región (**Figura 16-5**). **El mesénquima del primer** par de arcos faríngeos, en su proceso maxilar, dará origen a las maxilas, cigomáticos y porción escamosa de los huesos temporales, mientras que en su proceso mandibular de ambos lados formarán juntos la mandíbula; estos huesos compuestos a partir del mesénquima del primer arco se conformarán por osificación intramembranosa (**Capítulo 17**). En cuanto al cartílago del primer arco, o cartílago de Meckel, este dará origen al martillo y al yunque, el ligamento anterior del martillo, el ligamento esfenomandibular y el primordio de la mandíbula (**Figura 16-5B**). Es importante señalar que la mandíbula es un hueso que surge por osificación intramembranosa, pero el cartílago de este primer arco le sirve como guía para la osificación y posteriormente desaparecerá una vez que se haya formado el hueso.

El cartílago del segundo arco, o cartílago de Reichert, dará origen al estribo, el proceso estiloides del temporal, el ligamento estilohioideo y la parte superior y astas menores del hueso hioides (**Figura 16-5B**). **El cartílago del tercer arco formará la mitad** inferior y las astas mayores del hueso hioides. Finalmente, los cartílagos del cuarto y sexto arcos se fusionarán y darán origen a los cartílagos laríngeos (excepto la epiglotis) (**Figura 16-5B**).

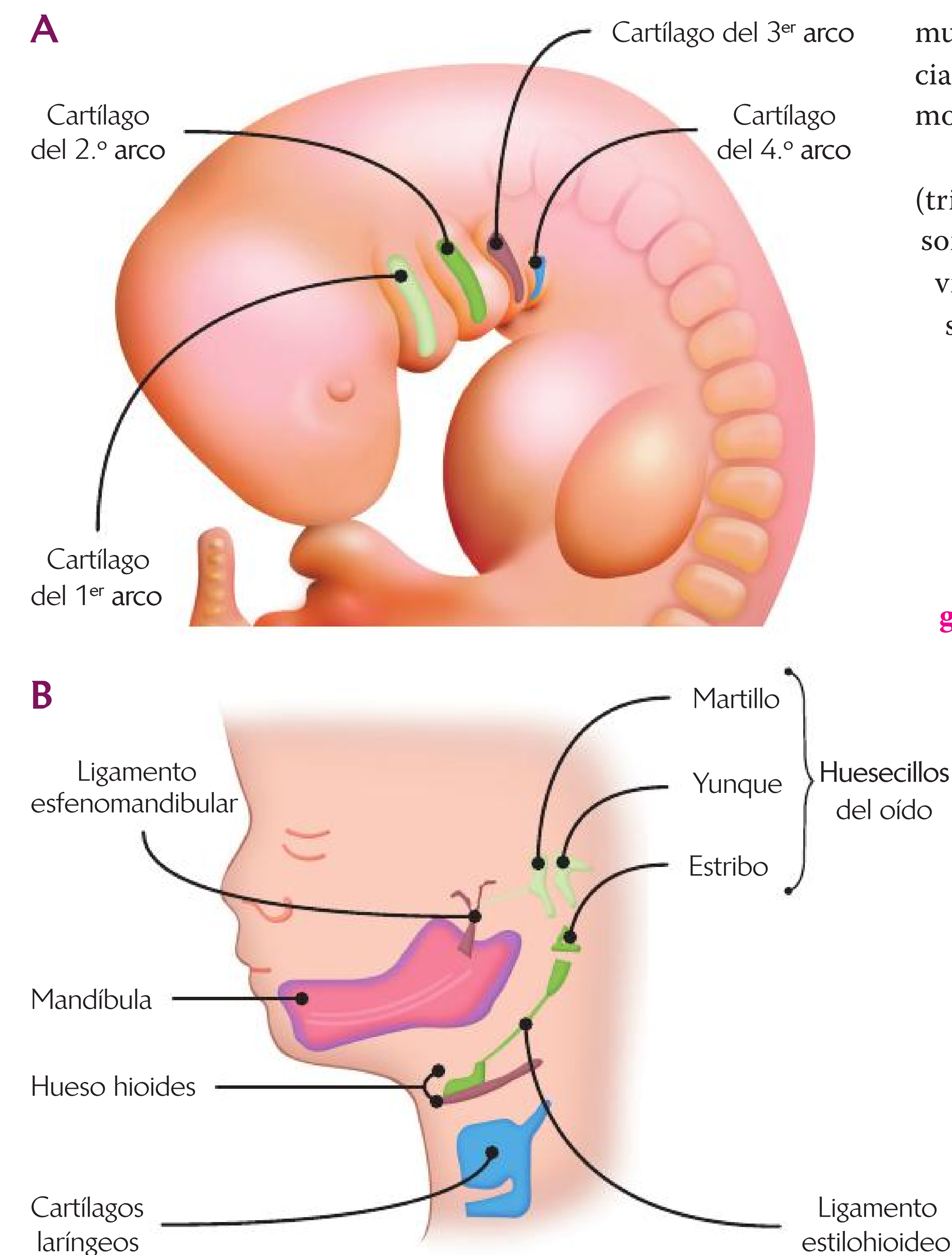


Figura 16-5. Derivados de los cartílagos de los arcos faríngeos. **A.** Embrión de la cuarta semana, vista lateral izquierda. **B.** Vista izquierda de la cara fetal que muestra los ligamentos y huesos que se originan de cada uno de los cartílagos de los arcos faríngeos

Derivados musculares

Del botón muscular de cada uno de los arcos faríngeos se formarán músculos estriados de la cabeza y el cuello (**Figura 16-6**). El músculo del primer arco dará origen a músculos de la masticación (temporal, masetero y pterigoideos medial y lateral), el milohioideo, el vientre anterior del digástrico, el tensor del tímpano y el tensor del velo del paladar. El músculo del segundo arco dará lugar a los músculos de la expresión facial (buccinador, auricular, frontal, cutáneo del cuello, orbicular de los labios y orbicular de los párpados), el músculo del estribo, el estilohioideo y el vientre posterior del digástrico. El músculo del tercer arco formará el músculo estilofaríngeo. Los músculos del cuarto y sexto arcos darán origen al cricotiroideo, el elevador del velo del paladar, los constrictores de la faringe, los constrictores de la laringe y la musculatura estriada del esófago (**Figura 16-6B**).

Nervios de los arcos faríngeos

Cada arco faríngeo es inervado por un nervio o par craneal. Estos nervios craneales inervarán por lo tanto a los derivados musculares de cada arco (ramos eferentes viscerales especiales), así como a la dermis y las mucosas de la región (ramos aferentes viscerales especiales) (**Figura 16-7**).

El nervio del primer arco faríngeo es el V par craneal (trigémino), que inerva la piel de la cara; es el nervio sensorial principal de la cabeza y el cuello y representa el nervio motor de los músculos de la masticación; los ramos sensitivos de este V par craneal inervan también los dientes y las mucosas de la cavidad nasal y la cavidad bucal. El nervio del segundo arco es el VII par craneal (facial) y el del tercer arco el IX par (glosofaríngeo), que inervan fundamentalmente mucosas de la lengua y laringe. El cuarto y sexto arcos son inervados por el X par craneal (vago); inerva la mucosa de la faringe (**Figura 16-7B,C**).

Bolsas faríngeas

Las bolsas faríngeas se desarrollan también en pares en el interior de la faringe primitiva, quedando recubiertas por su endodermo. Los pares de bolsas se forman en secuencia cefalocaudal entre los arcos, es decir, el primer par de bolsas surge entre el primer y segundo arcos, y así sucesivamente. Hay cuatro pares de bolsas bien marcadas y su recubrimiento endodérmico da lugar a órganos importantes de la cabeza y el cuello (**Figura 16-8**).

De las primeras bolsas faríngeas se originan la cavidad timpánica, el antro mastoideo, la tuba auditiva y parte de la membrana timpánica. De la segunda bolsa se forman las amígdalas y las fosas y criptas amigdalinas. De la tercera bolsa surge la mayor parte del timo (timo III) y las paratiroides inferiores (paratiroides III). De la cuarta bolsa deriva una pequeña porción del timo (timo IV) y las paratiroides superiores (paratiroides IV).

Surcos faríngeos

Los surcos faríngeos separan por el exterior a los arcos aórticos. Se forman cuatro surcos de cada lado. De estos, solo el primer surco contribuye a estructuras adultas, formando el conducto auditivo externo. Del segundo al cuarto surcos faríngeos quedan atrapados por el seno cervical, obliterándose junto con este a medida que se desarrolla el cuello (entre la quinta y séptima semana) (**Figura 16-8**).

Membranas faríngeas

Se sitúan al fondo de los cuatro surcos faríngeos, a cada lado del cuello del embrión. Quedan interpuestos entre un surco y una bolsa faríngea. Solo la primera membrana faríngea contribuye a estructuras del adulto, ya que junto con el mesénquima de la capa intermedia forma parte de la membrana timpánica (**Figura 16-8**).

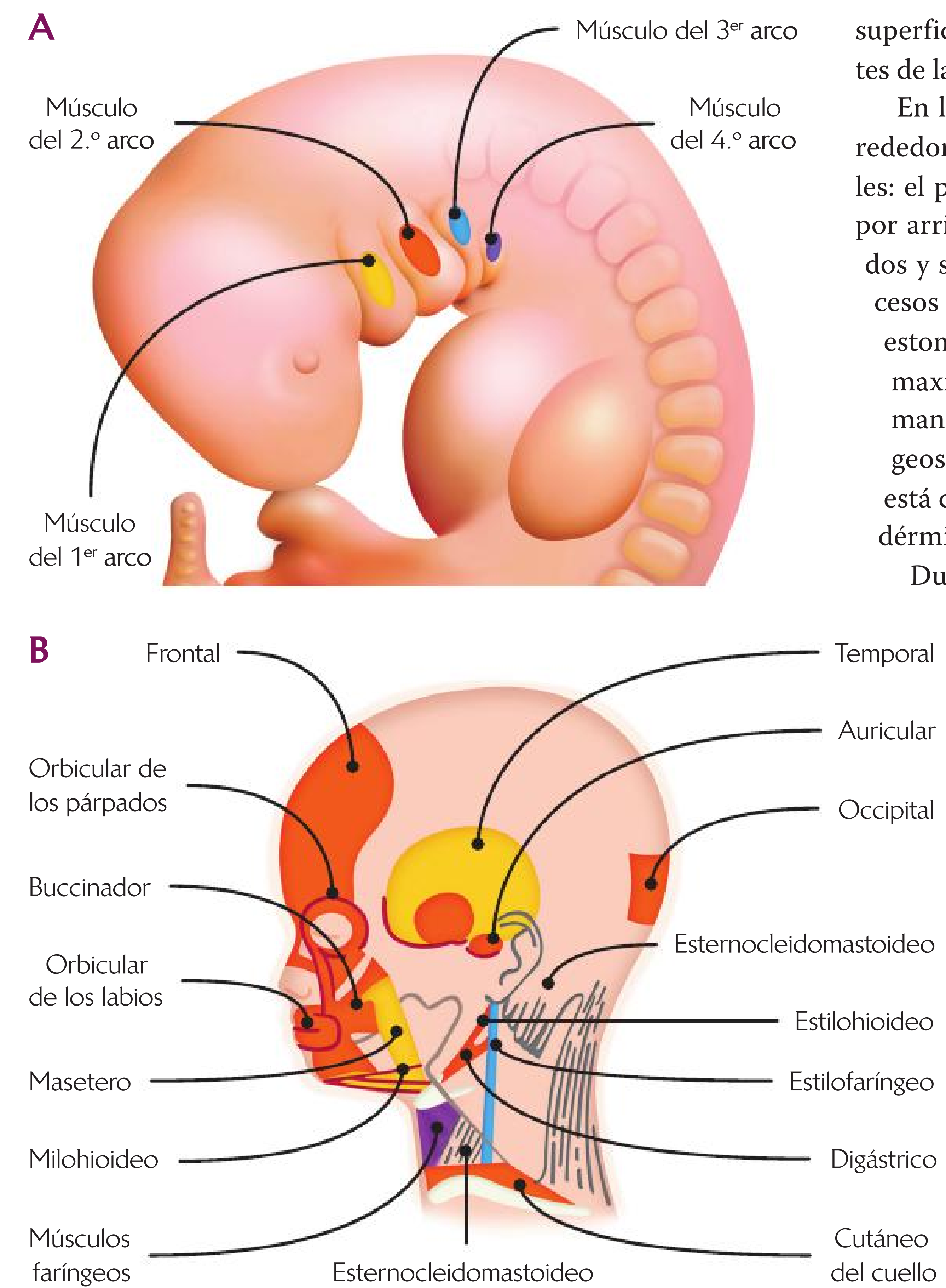


Figura 16-6. Derivados del botón muscular de los arcos faríngeos. **A.** Embrión de la cuarta semana, vista lateral izquierda. **B.** Vista izquierda de la cara fetal que muestra los músculos que se originan de cada uno de los arcos faríngeos

FORMACIÓN DE LA CARA

La morfogénesis facial ocurre entre la cuarta y octava semana como resultado del desarrollo de cinco procesos faciales: el proceso frontonasal medial, los procesos maxilares (2) y los procesos mandibulares (2). El crecimiento de estos procesos depende de la proliferación del mesénquima, que está formado fundamentalmente por células de la cresta neural y por células de origen mesodérmico; para un adecuado desarrollo debe existir una estrecha interacción epitelio-mesénquima.

La cara forma la superficie anterior de la cabeza, desde la frente hasta el mentón, y de un pabellón auricular hasta el otro. Comienza a formarse en la cuarta semana, organizándose alrededor de la boca primitiva o estomodeo. Entre la cuarta y la octava semana ocurre la morfogénesis facial, aunque las proporciones faciales no se alcanzarán sino hasta la etapa posnatal. La mandíbula y el labio inferior son las primeras partes de la cara que se forman. En su desarrollo participan el ectodermo superficial, el mesodermo subyacente y células provenientes de la cresta neural craneal.

En la cuarta semana se forman cinco abultamientos alrededor del estomodeo, los procesos o prominencias faciales: el proceso frontonasal medial, que es único y se ubica por arriba del estomodeo, los procesos maxilares, que son dos y se colocan a ambos lados del estomodeo, y los procesos mandibulares, que son también dos, alrededor del estomodeo inmediatamente por debajo de los procesos maxilares (**Figura 16-9A,B**). **Los procesos maxilares y mandibulares son parte del primer par de arcos faríngeos. El estomodeo o boca primitiva en este momento está cubierto por una delgada membrana de origen ectodérmico y endodérmico: la membrana bucofaríngea.**

Durante las siguientes semanas de la etapa embrionaria, estos procesos faciales crecen de manera constante, sujetos a importantes interacciones ectodérmico-mesenquimatosas que controlan su desarrollo. Se ha identificado que la molécula *Sonic Hedgehog* (SHH) **es el organizador morfogenético de estos procesos** y que los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF, ***fibroblast growth factors***) **regulan el crecimiento de su mesénquima, activando finalmente al gen *MSX-1*; se** señala también que en este proceso es importante la participación del ácido retinoico.

El crecimiento de estos procesos faciales se debe fundamentalmente a la proliferación de las células de la cresta neural que llegaron hasta este lugar durante la cuarta semana. El proceso maxilar contiene células de la cresta neural provenientes del prosencéfalo y el mesencéfalo, y el proceso mandibular de células del mesencéfalo y el rombencéfalo (de los dos primeros rombómeros). El proceso frontonasal medial, que está situado por arriba del estomodeo, recibe células de la cresta neural del prosencéfalo y está formado por dos porciones: la frontal, en la parte superior y de donde se desarrollará la frente, y la nasal, en la parte inferior, que dará origen a la nariz. Los cinco procesos faciales son centros de crecimiento constante del mesénquima, que se continúa de un proceso al otro sin límites de demarcación claros.

Al final de la cuarta semana comienza a romperse la membrana bucofaríngea por un proceso de muerte celular fisiológica (**Figuras 16-9C y 16-10A**). **En la porción nasal del** proceso frontonasal comienza a expresarse *PAX-6* **en dos** pequeñas regiones situadas a los lados, formándose dos engrosamientos ovales del ectodermo superficial, las placodas nasales, que en este momento son convexas al exterior y representan a los primordios de la nariz (**Figura 16-9C,D**). Pronto estas placodas comienzan a invaginarse en su parte central formando una leve depresión, la fóvea nasal, primordio de la cavidad nasal (**Figura 16-9E,F**). **Durante la quinta** semana, las fóveas nasales se profundizan y el mesénquima de los bordes de las placodas nasales prolifera produciendo una elevación en forma de herradura alrededor de la fóvea; la parte medial de estas elevaciones da lugar a las prominencias

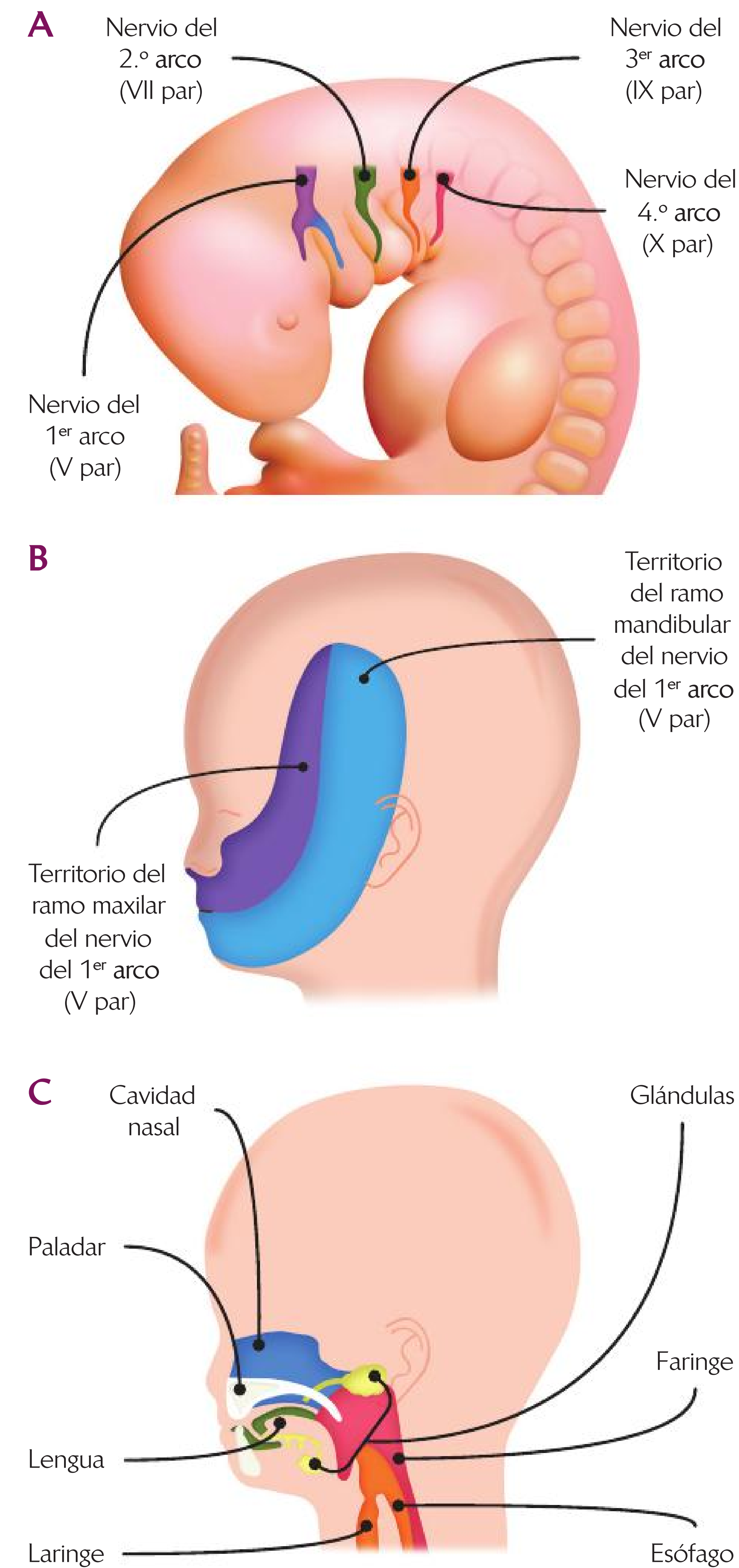


Figura 16-7. Nervios de los arcos faríngeos. **A.** Embrión de la cuarta semana, vista lateral izquierda. **B.** Territorio de inervación cutánea del nervio trigémino. **C.** Territorio de inervación de las mucosas de lengua, laringe y faringe por los nervios facial, glosofaríngeo y vago

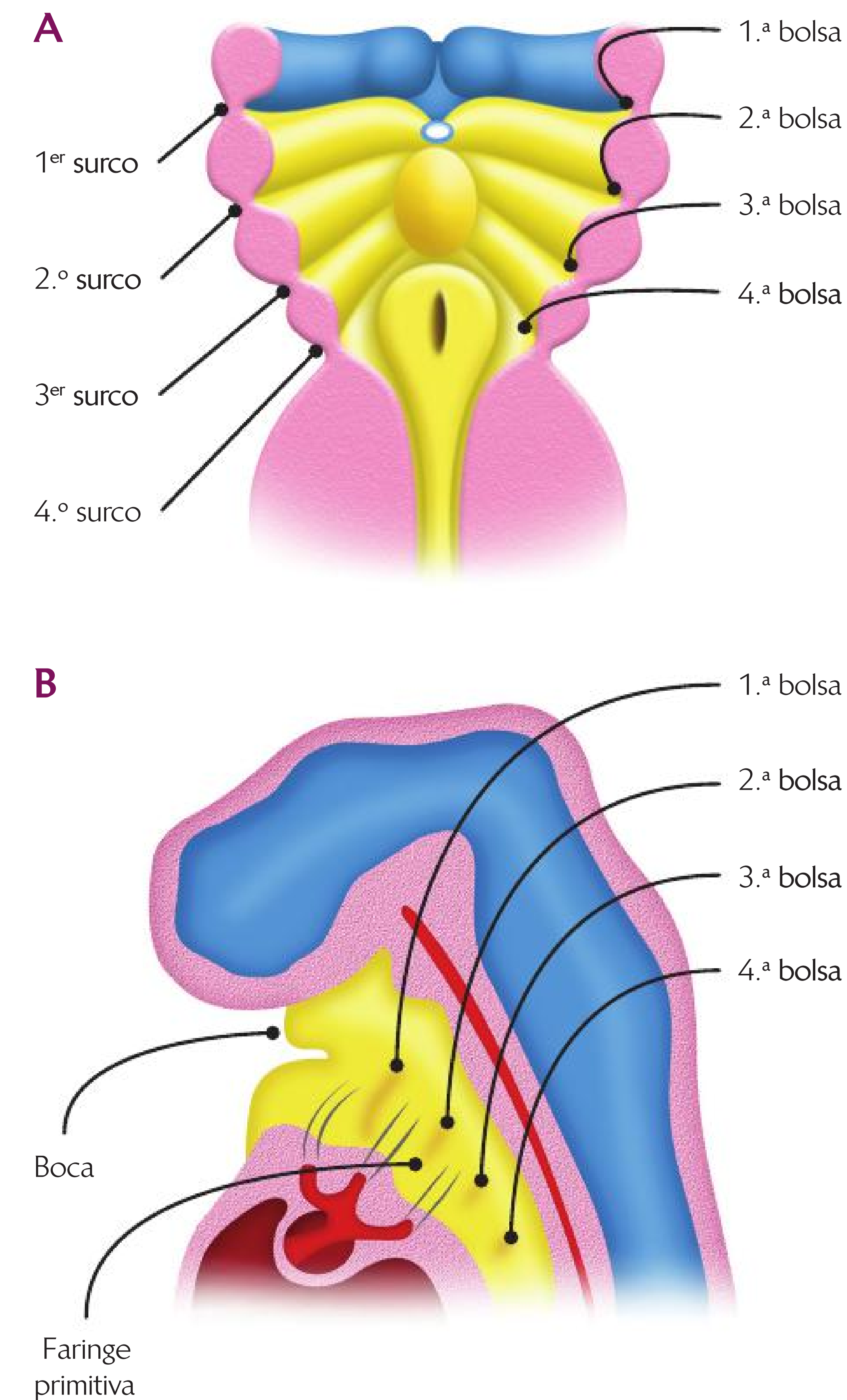


Figura 16-8. Bolsas faríngeas. **A.** Piso de la faringe primitiva que muestra la disposición de las bolsas faríngeas. **B.** Corte sagital de la mitad cefálica del embrión que exhibe el interior de la faringe primitiva y la entrada a las bolsas faríngeas derechas

nasales mediales, mientras que su parte lateral constituye las prominencias nasales laterales (**Figura 16-11A,B**).

Cuando finaliza la quinta semana o al principio de la sexta, el mesénquima de los procesos maxilares prolifera de manera muy considerable, lo que inicia un desplazamiento de estos procesos maxilares hacia la línea media, es decir, acercándose entre sí y a las prominencias nasales. Este movimiento medial arrastra consigo a las prominencias nasales, que también comienzan a aproximarse a sus contralaterales (**Figuras 16-11C,D y 16-12A**). Entre las prominencias nasales laterales y los procesos maxilares se forma un surco, al principio somero y después profundo, el surco nasolagrimal, el cual se extiende desde el ángulo interno del ojo en desarrollo y la boca del embrión. En los bordes del primer surco faríngeo comienzan a formarse unos pequeños abultamientos, los montículos auriculares, primordios de los pabellones auriculares; estos montículos son seis de cada lado: tres sobre el proceso mandibular del primer arco y los otros tres sobre el segundo arco (**Figura 16-11D**). En este momento la posición de los futuros pabellones auriculares está a un nivel mucho más bajo que el de los ojos, en plena región cervical del embrión.

Durante la sexta semana continúa el desplazamiento medial de los procesos maxilares y las prominencias nasales, y hacia el final de esta semana los procesos maxilares comienzan a unirse con las prominencias nasales laterales a lo largo del surco nasolagrimal, estableciéndose continuidad de las futuras alas de la nariz con las mejillas (**Figura 16-11E,F**). En el piso del surco nasolagrimal, el ectodermo se invagina y forma un cordón sólido, que posteriormente se separa de la superficie y se canaliza en su interior y da lugar al conducto nasolagrimal, cuyo extremo craneal (a nivel del ojo) se expande para formar el saco lagrimal.

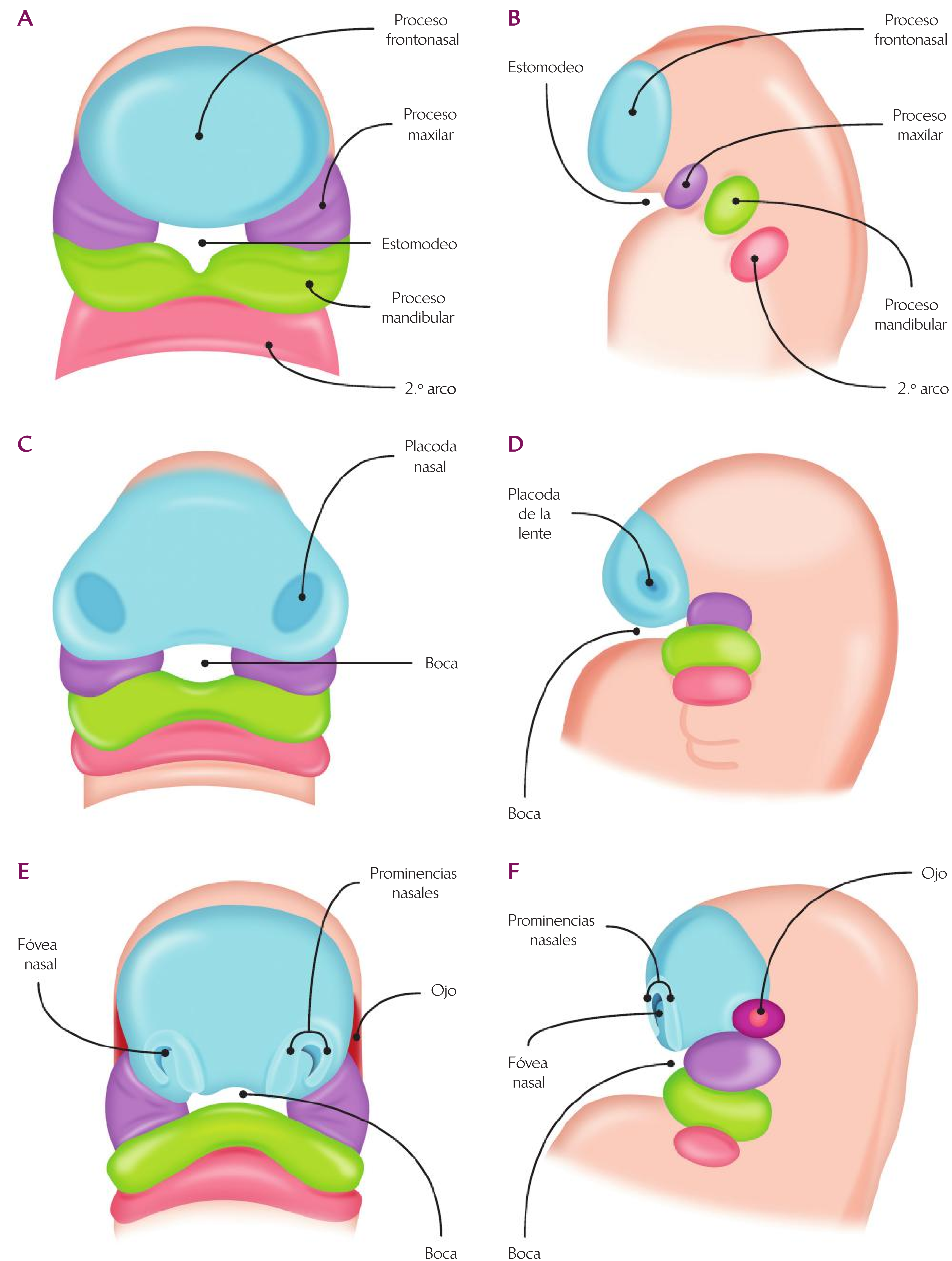


Figura 16-9. Desarrollo de la cara. **A, B.** Embrión de 24 ± 1 días (cuarta semana), vistas ventral y lateral izquierda. **C, D.** Embrión de 28 ± 1 días (cuarta semana), vistas ventral y lateral izquierda; la membrana bucofaríngea está en proceso de rotura y se han formado las placodas nasales. **E, F.** Embrión de 30 ± 1 días (quinta semana), vistas ventral y lateral izquierda; las placodas nasales se han invaginado formando las fóveas nasales

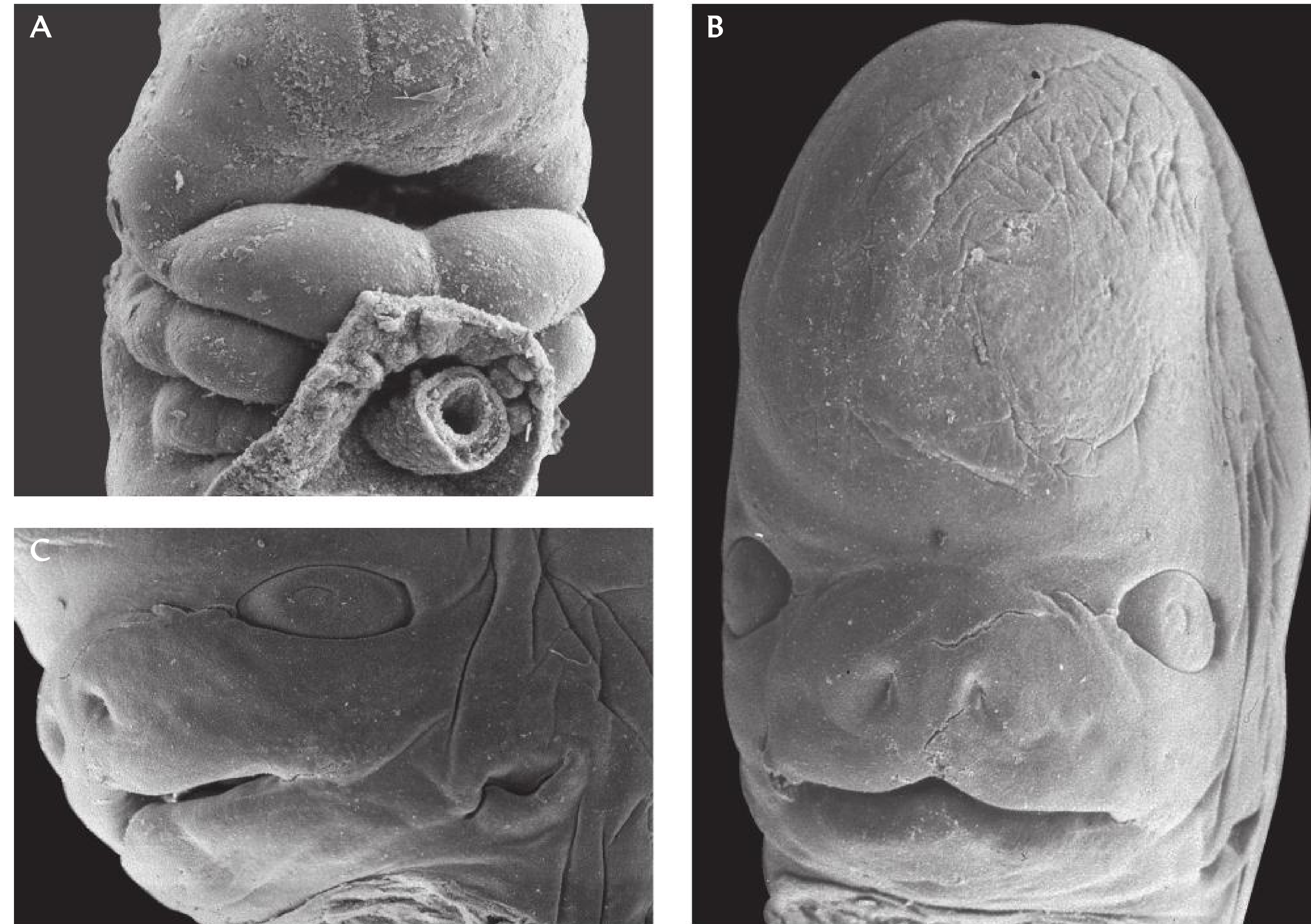


Figura 16-10. Desarrollo de la cara. Fotomicrografías electrónicas de barrido de la cara de embriones humanos. **A.** Embrión del estadio 12 (cuarta semana). **B, C.** Embrión del estadio 20 (séptima semana)

En el transcurso de la séptima semana termina el movimiento medial de los procesos maxilares y de las prominencias nasales mediales cuando se encuentran en la línea media y comienzan a fusionarse entre sí (**Figuras 16-10B,C, 16-12B y 16-13A,B**). Esta fusión da como resultado que se forme una estructura denominada *segmento intermaxilar* (descrito más adelante), el cual será determinante para el desarrollo del labio, la encía superior y el llamado "paladar primario". También este desplazamiento permite que se forme la nariz definitiva en el centro del tercio medio facial y que los ojos alcancen su posición final al frente de la cara y separados solo por la raíz nasal (**Figura 16-13C,D**).

El dorso y punta de la nariz definitiva y parte del tabique nasal se originan de la fusión de las prominencias nasales mediales; las alas de la nariz provienen de las prominencias nasales laterales; la raíz o puente nasal es formada por el proceso frontonasal medial y las cavidades nasales a partir de las fóveas nasales.

Como ya se mencionó, la fusión de las prominencias nasales mediales y de los procesos maxilares da lugar a la formación del segmento intermaxilar, el cual en la superficie forma el filtro del labio superior (surco subnasal o *filtrum*), y en la porción profunda la parte premaxilar del maxilar y su encía, así como el paladar primario.

Con respecto a los procesos maxilares, en resumen, serán los responsables de la formación de la parte superior de las mejillas, de las porciones laterales del labio superior y de la mayor parte del maxilar y el paladar secundario (descrito más adelante), y contribuirán, como ya se mencionó, a la formación del segmento intermaxilar. Los procesos mandibulares por su parte darán origen a la parte inferior de las mejillas, el labio inferior y el mentón. El mesénquima de ambos procesos formará el tejido muscular, conjuntivo y vascular de gran parte de la cara, con la contribución del mesénquima del segundo arco faríngeo.

En el lapso entre la octava y décima semanas concluye el proceso de fusión de los procesos faciales, y junto con el desarrollo del prosencéfalo y de la región cervical del embrión ubican en su posición definitiva a los ojos y los pabellones auriculares, con lo que queda conformada la cara fetal (**Figuras 16-12C y 16-13C-F**). Para la novena o décima semana, los pabellones auriculares deben estar situados a la altura de los ojos. El desarrollo final de la cara ocurre a lo largo del período fetal, en el que se presentan cambios en las proporciones de los componentes faciales, cambios que no terminarán sino hasta la vida posnatal.

En el recién nacido, la mandíbula está formada por dos mitades unidas en la línea media por una articulación cartilaginosa, la sínfisis mandibular; la unión definitiva de las dos mitades se realizará entre el primer y segundo año de la vida posnatal. La erupción de los dientes será otro acontecimiento importante en el desarrollo facial posnatal, ya que produce cambios morfológicos en las encías que modifican el fenotipo facial, y lo mismo ocurre con el desarrollo de los senos paranasales, que al nacer son rudimentarios o están ausentes.

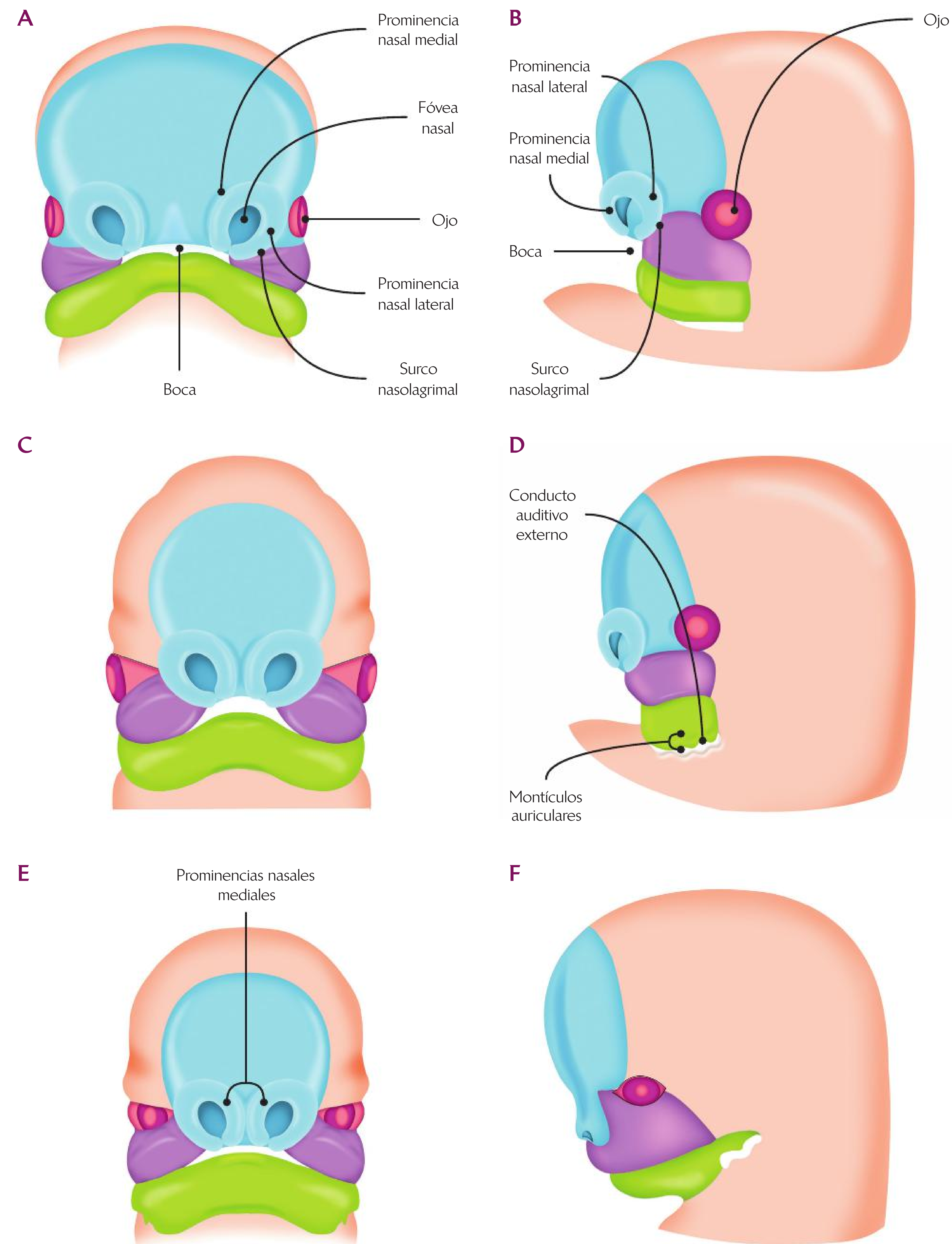


Figura 16-11. Desarrollo de la cara. **A, B.** Embrión de 32 ± 1 días (quinta semana), vistas ventral y lateral izquierda. Se han formado las prominencias nasales mediales y laterales y el surco nasolagrimal. **C, D.** Embrión de 34 ± 1 días (quinta semana), vistas ventral y lateral izquierda; ha comenzado la migración de los procesos maxilares hacia la línea media. **E, F.** Embrión de 40 ± 1 días (sexta semana), vistas ventral y lateral izquierda; las prominencias nasales mediales están a punto de comenzar su fusión

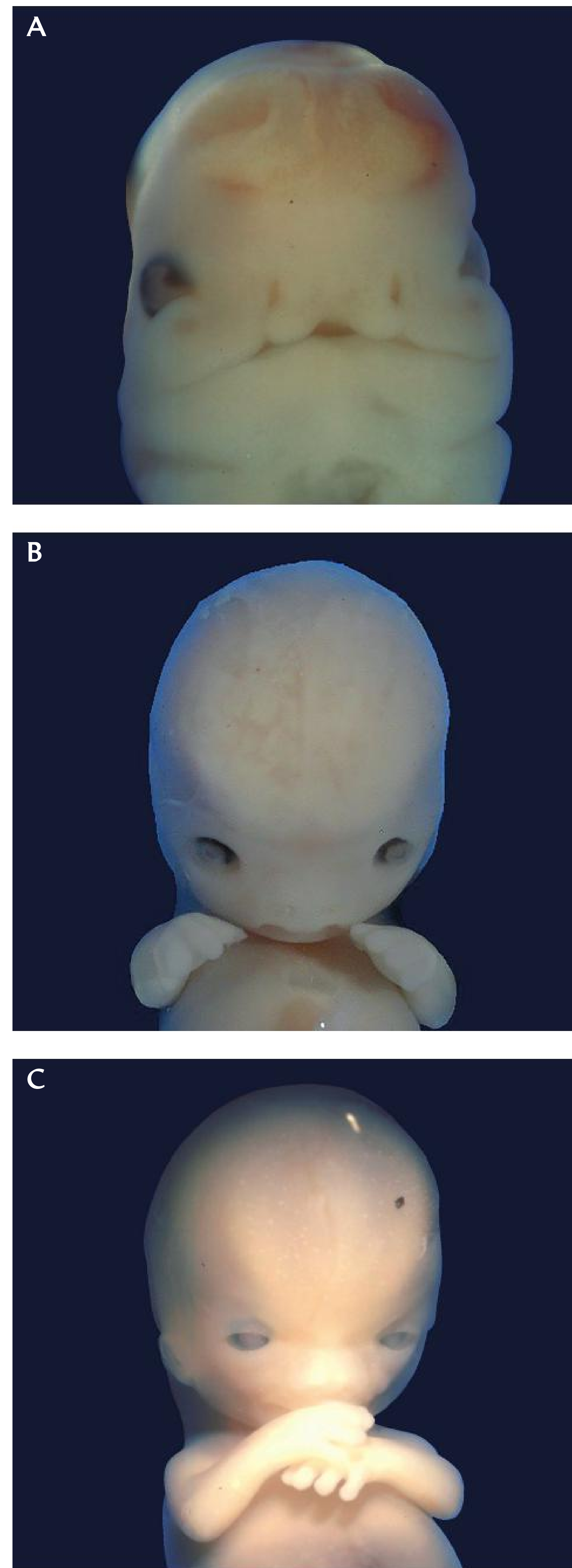


Figura 16-12. Desarrollo de la cara. Fotomicrografías de la cara de embriones humanos. **A.** Embrión del estadio 17 (sexta semana). **B.** Embrión del estadio 20 (séptima semana). **C.** Embrión del estadio 22 (octava semana)

El desarrollo y fusión de algunos de estos procesos y prominencias puede fallar y dar lugar a una amplia variedad de defectos faciales, que requieren su atención y tratamiento para restablecer la función y la estética de la cara (**Alteraciones faciales**).

CAVIDAD NASAL, CAVIDAD BUCAL Y FORMACIÓN DEL PALADAR

La cavidad nasal y la cavidad bucal se desarrollan a partir de la cuarta semana y en su morfogénesis participa el ectodermo del estomodeo, el endodermo de la faringe primitiva y el mesénquima de la región que está formada por células de la cresta neural y del mesodermo. Por su parte, el paladar se desarrolla entre la quinta y décimo segunda semana a partir del segmento intermaxilar y de los procesos palatinos laterales.

El desarrollo de los procesos faciales permite que se formen en el tercio medio e inferior de la cara dos cavidades, la nasal y la bucal, separadas una de la otra por el paladar. Estas cavidades constituyen la parte craneal o superior del sistema respiratorio y digestivo, respectivamente, de gran importancia para la función de estos dos sistemas y determinantes para la conformación morfológica final de la cara.

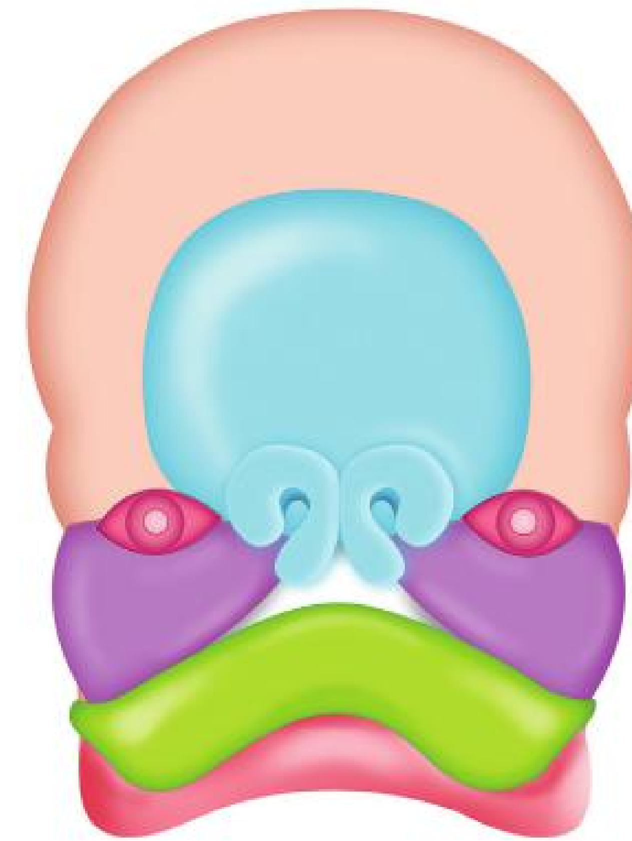
Nariz y cavidad nasal

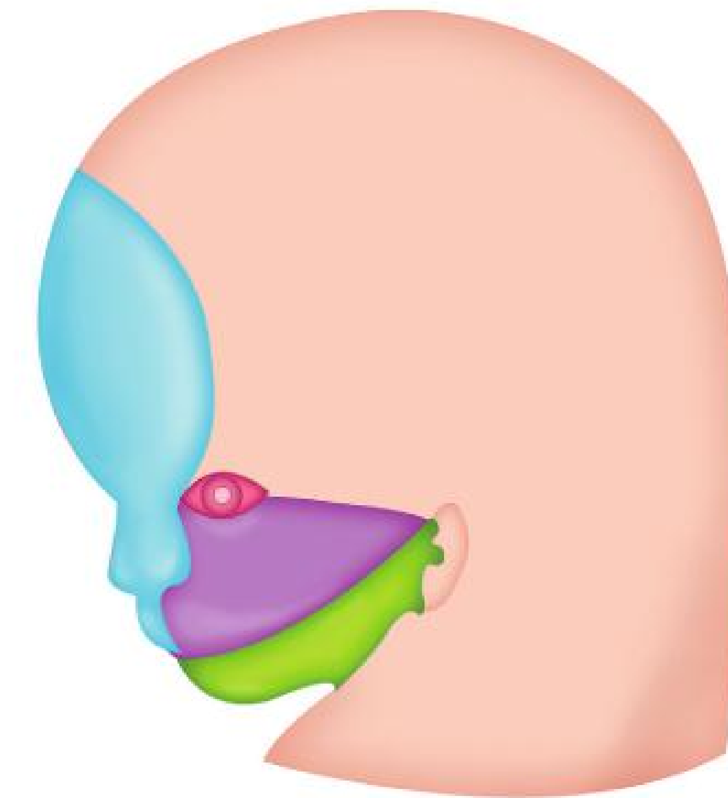
La nariz es la primera porción del sistema respiratorio y contiene el sentido del olfato. Está formada por la nariz propiamente dicha y la cavidad nasal, que está dividida en cavidades derecha e izquierda por el tabique nasal.

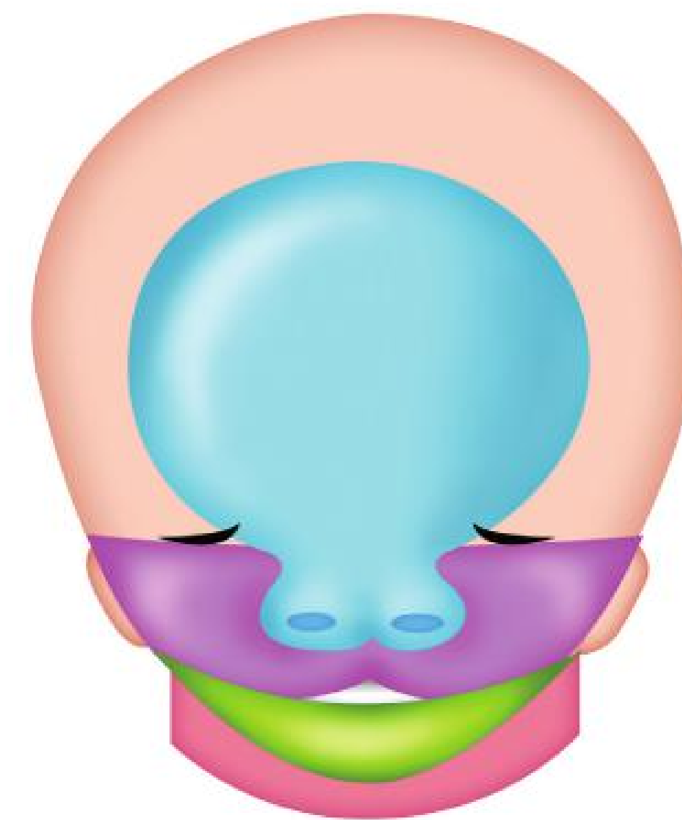
La nariz propiamente dicha es la parte visible que sobresale de la cara y varía considerablemente su tamaño y forma; se considera que tiene una raíz en la parte superior (con esqueleto óseo dado por los huesos nasales) y un vértice o punta en la parte inferior, y entre estas el dorso de la nariz. En la parte inferior de la nariz se encuentran dos orificios, las narinas (orificios nasales), que lateralmente están limitados por las alas nasales.

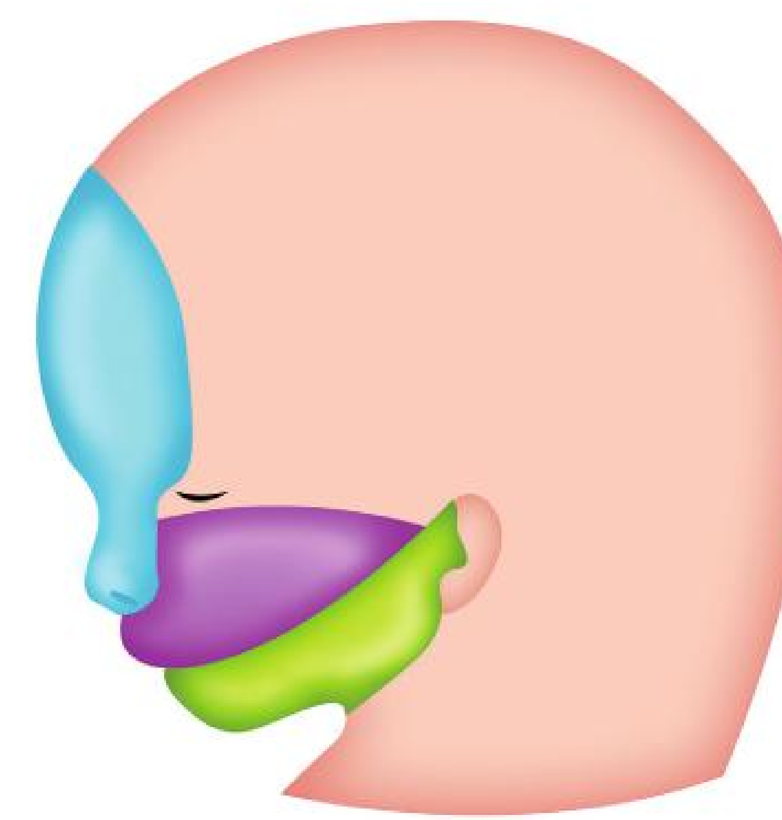
Hacia el interior de la nariz se encuentra un espacio, la cavidad nasal, la cual está separada en dos mitades por el tabique nasal dando lugar a las cavidades nasales derecha e izquierda. Se accede a las cavidades nasales por medio de las narinas y hacia atrás se abren a la nasofaringe a través de las coanas. El interior de la nariz está recubierto casi en su totalidad por una mucosa, cuyo tercio superior forma el área olfatoria y sus dos tercios inferiores el área respiratoria. Las cavidades nasales tienen un techo, un piso (el paladar), una pared medial (el tabique nasal) y una pared lateral (las conchas o cornetes nasales).

El tabique nasal divide el interior de la nariz en dos cavidades nasales; tiene una parte ósea y una cartilaginosa. La parte ósea la forman la lámina perpendicular del etmoides y el vómer, mientras que la parte cartilaginosa la conforma el cartílago del tabique, que es blando y móvil.

A


B


C


D


E

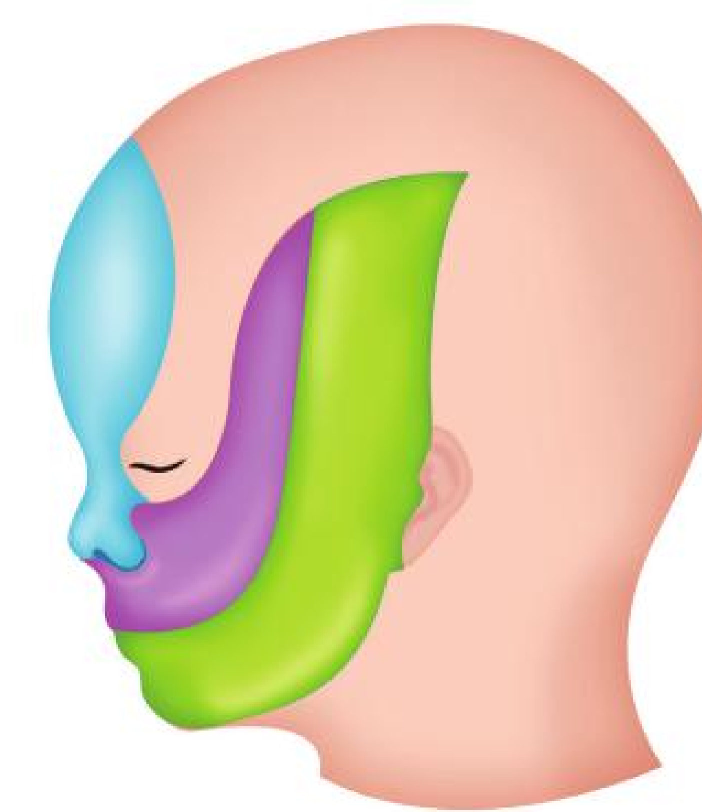

F


Figura 16-13. Desarrollo de la cara. **A, B.** Embrión de 50 ± 1 días (octava semana), vistas ventral y lateral izquierda; las prominencias nasales mediales están terminando su fusión. **C, D.** Feto de 10 semanas, vistas ventral y lateral izquierda; ha terminado la fusión de las prominencias nasales mediales y de los procesos maxilares. **E, F.** Feto de 14 semanas, vistas ventral y lateral izquierda; la cara fetal está formada

La nariz se desarrolla de la porción lateral de la prominencia frontonasal, a partir de la cuarta semana. Hay que recordar que el mesénquima de los procesos frontonasal, maxilar y mandibular es primordialmente de la cresta neural craneal, y que el crecimiento de estas estructuras embrionarias se realiza por interacción ectodermo-mesénquima. La primera manifestación de la nariz es la formación de las placodas nasales, dos engrosamientos del ectodermo superficial en las porciones ventrolaterales de la prominencia frontonasal, en donde se expresa *PAX-6* (**Figura 16-9C,D**).

Al principio las placodas nasales son convexas hacia afuera, pero pronto se invaginan en su porción central llevando a la formación de las fóveas nasales. Alrededor de las fóveas nasales se desarrollan las prominencias nasales mediales y nasales laterales, y cada una de las fóveas se transforma en un saco nasal primitivo (**Figura 16-9E,F**). Hacia el final de la quinta semana se inicia la migración de las prominencias nasales hacia la línea media, lo que acerca también a los sacos nasales. Cuando se fusionan las prominencias nasales se forma el tabique nasal, separando la cavidad nasal original en dos partes: la cavidad nasal derecha y la cavidad nasal izquierda; en las siguientes semanas, los sacos nasales primitivos crecen dorsalmente por debajo del cerebro anterior.

Hasta la quinta semana, los sacos nasales primitivos están separados de la cavidad bucal por la membrana buconasal, la cual comienza a romperse en la sexta semana. Al romperse esta membrana se establece la comunicación de las cavidades nasales con la cavidad bucal a través de las coanas primitivas, situadas justo detrás del paladar primario. Cuando los procesos palatinos se desplazan y fusionan en la línea media y forman el paladar secundario, mueven a las coanas primitivas hacia atrás a nivel de la nasofaringe para dar origen a las coanas definitivas. Durante este lapso, en las paredes laterales de las cavidades nasales se conforman las conchas o cornetes superior, medio e inferior, y en su techo el epitelio de las cavidades nasales comienza su diferenciación para dar lugar al epitelio olfatorio.

Los senos paranasales se desarrollan como evaginaciones o divertículos de las paredes de las cavidades nasales, formando prolongaciones neumáticas de las cavidades nasales con los huesos vecinos. Algunos de los senos paranasales surgen al final del período fetal, pero otros lo hacen hasta después del nacimiento.

Cavidad bucal

Anatómicamente, la cavidad bucal o boca está formada por dos partes: el vestíbulo bucal y la cavidad bucal propiamente dicha. El vestíbulo bucal es el espacio situado entre los dientes y las encías, por un lado, y los labios y las mejillas por el otro; se comunica al exterior por la hendidura o abertura bucal. La cavidad bucal propiamente dicha es el espacio entre las arcadas dentales superior e inferior; en su interior se aloja la lengua, lateralmente está limitada por los arcos dentales, tiene un techo formado por el paladar y se continúa hacia atrás con la orofaringe (parte bucal de la faringe). Los labios son repliegues musculofibrosos móviles que rodean la boca; externamente están recubiertos por piel e internamente por mucosa. La lengua es un órgano muscular móvil que puede cambiar mucho su forma, dependiendo de la función que esté realizando.

Antes de la tubulación (tercera semana), la membrana bucofaríngea se sitúa caudal a la herradura cardiogénica. Al ocurrir la tubulación, el desarrollo del pliegue cefálico lleva a la membrana bucofaríngea a una posición cefálica al tubo cardíaco primitivo y caudal respecto al prosencéfalo. El desarrollo del primer par de arcos faríngeos deja a la membrana bucofaríngea en medio y al fondo de la depresión denominada ***estomodeo*** o "boca primitiva", la cual está revestida externamente por ectodermo e internamente por endodermo. Del ectodermo del estomodeo se originará el epitelio de la cavidad bucal de la "V" lingual hacia afuera, mientras que de este punto hacia adentro se originará del endodermo de la faringe primitiva. Aproximadamente a los 26 ± 1 días, la membrana bucofaríngea se rompe comunicando a la faringe primitiva con el exterior. Rodeando a la faringe primitiva a partir de este momento se desarrollan los arcos faríngeos o branquiales, cuyo interior, revestido por el endodermo, da lugar a las bolsas faríngeas.

Formación de la lengua

La lengua se encuentra en la cavidad bucal y en parte de la orofaringe. Se considera que tiene una raíz, un cuerpo y un vértice. La raíz de la lengua constituye su tercio posterior y está fija entre la mandíbula y el hueso hioides. El cuerpo lo conforman los dos tercios anteriores de la lengua, entre la raíz y el vértice. El vértice o punta es el extremo anterior de la lengua. En la superficie dorsal (superior) de la lengua se distingue un surco en forma de "V", el surco terminal, que divide a la lengua en una porción anterior o bucal y una porción posterior o faríngea. La superficie de la lengua es rugosa debido a la presencia de numerosas papilas linguales: circunvaladas, foliadas, filiformes y fungiformes. La cara inferior de la lengua está unida al piso de la boca por un repliegue denominado ***frenillo lingual***, el cual por sus características permite el movimiento libre de la porción anterior de la lengua.

La lengua comienza a formarse al final de la cuarta semana en el piso de la faringe primitiva, entre el primer y segundo arcos faríngeos. Lo primero que aparece es una elevación medial pequeña, por delante del agujero ciego (inicio del conducto tirogloso), originada por la proliferación del mesénquima subyacente: la yema lingual media. Por detrás del agujero ciego se identifica otra pequeña elevación, la cópula, en el piso de los segundos arcos faríngeos. A cada lado de la yema lingual media se forma una protuberancia que se va proyectando hacia adelante, las yemas linguales laterales; estas protuberancias surgen también por proliferación del mesénquima del piso del primer par de arcos faríngeos. Por detrás de la cópula se aprecia una elevación un poco más grande, la eminencia hipofaríngea, que ocupa el piso de los tercer y cuarto arcos faríngeos. La cópula desaparece pronto sin dejar evidencias en la lengua definitiva (**Figura 16-14A**).

Las yemas linguales laterales crecen rápidamente hacia adelante, fusionándose y mezclando su mesénquima; lo mismo ocurre con el mesénquima del piso de los terceros arcos, que migra

hacia adelante y desplaza lateralmente al del piso de los segundos arcos (**Figura 16-14B**). Las yemas linguales laterales fusionadas darán origen a los dos tercios anteriores de la lengua (porción bucal), y la línea de fusión se puede identificar externamente por el surco medio o escotadura de la lengua, e internamente por el tabique lingual (**Figura 16-14C**). Con respecto a la yema lingual media, esta no deja ninguna porción identificable en la lengua definitiva.

De la eminencia hipofaríngea se formará el tercio posterior de la lengua (porción faríngea). La línea de fusión de los dos tercios anteriores y del tercio posterior de la lengua se puede identificar por un surco en forma de "V", el surco terminal (**Figura 16-14C**).

El mesénquima del piso del primero, tercero y cuarto arcos faríngeos formará el tejido conjuntivo y los vasos sanguíneos y linfáticos de la lengua. Casi todos los músculos de la lengua se originarán de los mioblastos que migran desde el miotomo de las somitas occipitales y son inervados por el nervio hipogloso. Las papilas linguales aparecerán a partir de la octava semana; las primeras en identificarse serán las circunvaladas, después las fungiformes y finalmente las filiformes.

Las yemas del gusto se desarrollan entre la décimo primera y la décimo tercera semana. Casi todas las yemas gustativas se forman en la superficie dorsal de la lengua y algunas en los arcos o pilares palatoglosos, el paladar, la superficie posterior de la epiglotis y la pared posterior de la bucofaringe.

La inervación sensorial de la mucosa de la lengua en sus dos tercios anteriores proviene del ramo lingual del V par craneal (trigémino), mientras que las yemas gustativas de esta zona son inervadas por el VII par craneal (facial), y las de las papilas circunvaladas por el IX par craneal (glosofaríngeo). Por su parte, el tercio posterior de la lengua también es inervado por el IX par craneal y la zona anterior a la epiglotis por el ramo laríngeo superior del X par craneal (vago).

Desarrollo de las glándulas salivales

Las glándulas salivales son glándulas exocrinas, situadas en la vecindad de la boca y cuyos conductos excretores se abren en la cavidad bucal. El producto final de sus secreciones es la saliva,

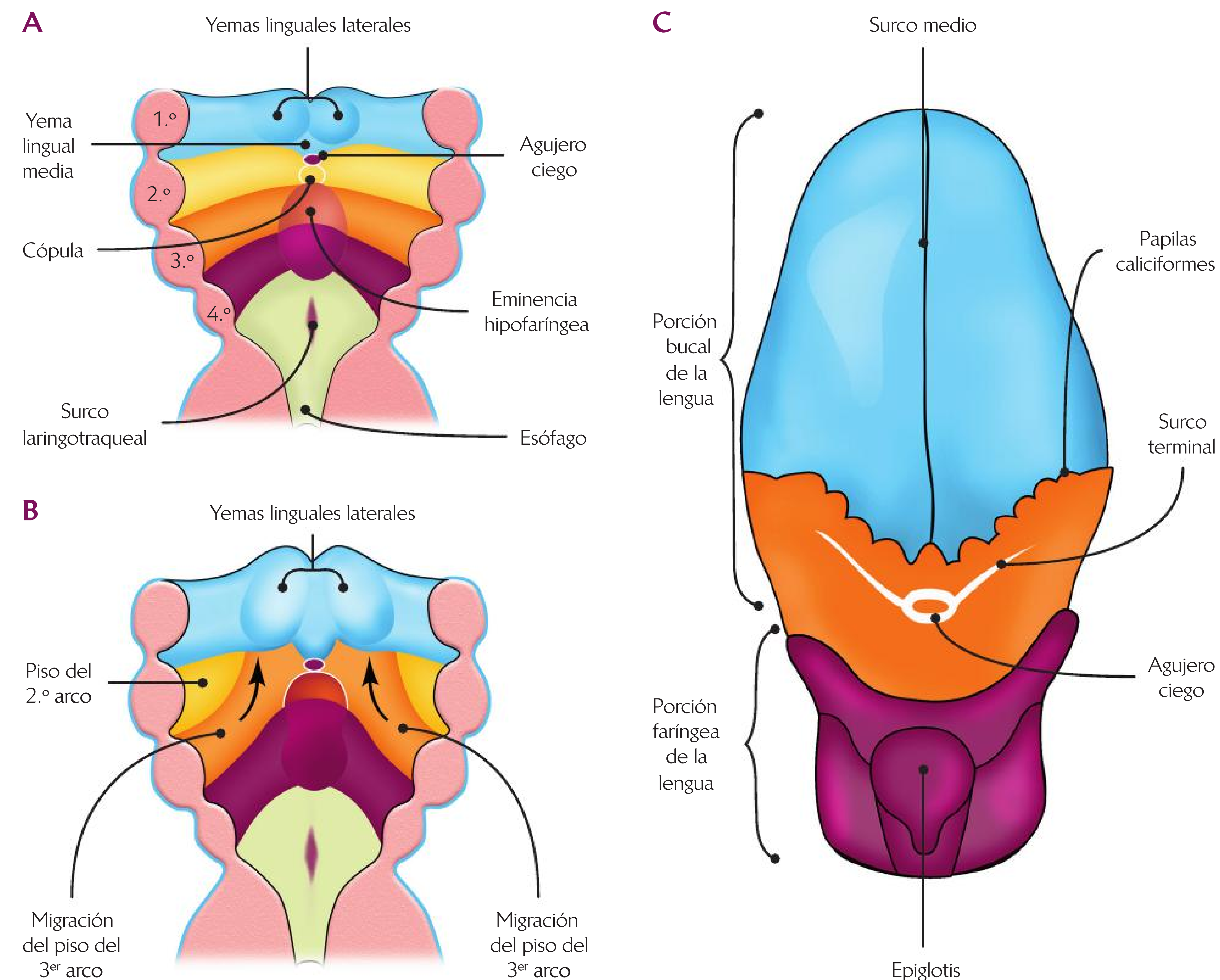


Figura 16-14. Formación de la lengua. **A.** Piso de la faringe primitiva en la cuarta semana; nótense la yema lingual media, las yemas linguales laterales, la cópula y la eminencia hipofaríngea. **B.** Piso de la faringe primitiva en la quinta semana; las yemas linguales laterales han crecido y se desplazan hacia adelante, lo mismo que el piso del tercer arco, el cual desplaza al segundo arco. **C.** Lengua totalmente formada donde se observan sus diferentes porciones

la cual contribuye a la lubricación, digestión, gusto, inmunidad y homeostasis bucal. De acuerdo con su tamaño se pueden dividir en glándulas salivales mayores y menores.

Glándulas salivales mayores

Las glándulas salivales mayores son seis, distribuidas en pares: 1) las glándulas parótidas, 2) las glándulas submaxilares y 3) las glándulas sublinguales. Son glándulas ramificadas y sus porciones secretoras son los acinos, rodeados por las células mioepiteliales. De los acinos surgen los conductos que se reúnen en un conducto principal que desemboca en la cavidad bucal.

Las glándulas parótidas son las primeras en aparecer, al inicio de la sexta semana, y comienzan su secreción a las 18 semanas. Las glándulas submaxilares aparecen cuando finaliza la sexta semana e inician su secreción a las 16 semanas. Las glándulas sublinguales son las últimas en manifestarse, comenzando su desarrollo hasta la octava semana. El desarrollo de todas estas glándulas se inicia por una condensación de mesénquima derivado de la cresta neural que manda señales al epitelio bucal que se engrosa para formar una placoda; de la placoda se formarán los conductos, los acinos o porciones secretoras de la glándula y las células mioepiteliales, mientras que del mesénquima de la cresta neural se originarán el tejido conjuntivo y los precursores neuronales para forma el ganglio parasimpático submandibular.

Se ha considerado que el origen del epitelio bucal del que se forman las glándulas parótidas es el ectodermo, mientras que el de las glándulas submaxilares y sublinguales es el endodermo; sin embargo, en la actualidad, mediante marcadores moleculares, se ha podido demostrar que el ectodermo contribuye a la formación del epitelio bucal del que se originan estas tres glándulas mayores.

La morfogénesis se ha estudiado fundamentalmente en la glándula submandibular del ratón y se ha descrito que, una vez que se forma la placoda, esta se invagina en el mesénquima y forma una yema unida por un tallo al epitelio bucal. La yema aumenta de tamaño por proliferación celular y se divide formándose de tres a cinco yemas epiteliales. Del tallo epitelial surge el conducto principal, y de las yemas, los conductos secundarios y adenómeros.

La morfogénesis y ramificación de estas glándulas implica mecanismos de proliferación celular, formación de hendiduras, diferenciación, migración y apoptosis, regulado por las interacciones recíprocas entre las células del epitelio, el mesénquima, las neuronas y el endotelio vascular.

La formación de las hendiduras es un proceso dinámico en donde la membrana basal del epitelio de la yema dirige el inicio de la hendidura. La fibronectina, situada en la membrana basal, induce la expresión de los genes *BTDB7* y *SNAIL2*, que suprimen las concentraciones de la molécula de adhesión celular cadherina E, por lo que se pierde la organización de las células epiteliales de la capa más externa de la yema y las células comienzan a separarse, formándose así el inicio de la hendidura. La formación de las hendiduras está coordinada con la proliferación, la cual se localiza fundamentalmente en la periferia de las yemas y está regulada por los FGF y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDFG, *platelet-derived growth factor*), que son producidos por las células mesenquimatosas que rodean a las yemas.

Asimismo, en la morfogénesis y ramificación de las glándulas salivales hay migración de células y grupos celulares. Se forman complejos de miosina II e integrinas de las células epiteliales que las unen a las moléculas específicas de la matriz extracelular. El miR-21 es un microRNA que regula la expresión de los genes *RECK* y *PDCD4* a nivel postraduccional, e intensifica el proceso de ramificación realizando cambios en la matriz extracelular por degradación mediante metaloproteínas. Los productos bioactivos que se generan en la matriz por esta proteólisis estimulan la formación de hendiduras y la liberación de factores de crecimiento.

En la diferenciación, las células de la periferia de la yema presentan marcadores para células acinares, por lo que se van a diferenciar en células secretoras, y las del centro los expresan para células ductales, por lo que se diferencian en los conductos. La diferenciación y la proliferación dependen de la inervación parasimpática.

Durante el desarrollo prenatal y la etapa posnatal hay células progenitoras en las glándulas salivales que se ubican en la periferia de las yemas y que son células multipotenciales que pueden diferenciarse en células de los acinos, mioepiteliales y de los conductos.

Glándulas salivales menores

Las glándulas salivales menores son muy numerosas y están situadas en la submucosa de la cavidad bucal. Son pequeños conglomerados glandulares, muy numerosos (entre 600 y 1 000), y se denominan de acuerdo con su localización en: ***bucales***, *palatinas*, *glosopalatinas*, *molares*, ***labiales*** y ***linguales***; poseen sistemas de conductos cortos. Su morfogénesis es similar a lo descrito para las glándulas salivales mayores.

Formación del paladar

Anatómicamente, el paladar forma el techo de la boca y el piso de las cavidades nasales, y separa a la cavidad bucal de las cavidades nasales y la nasofaringe. La cara superior del paladar (piso nasal) está recubierta por mucosa respiratoria, mientras que la cara inferior (techo de la cavidad bucal) está revestida por mucosa bucal densamente poblada de glándulas. El paladar consta de dos regiones: el paladar duro y el paladar blando. El paladar duro corresponde a los dos tercios anteriores, tiene una forma de bóveda y está formado por los procesos palatinos de los maxilares y las láminas horizontales de los huesos palatinos. El paladar blando conforma el tercio posterior del paladar, carece de esqueleto óseo y es móvil; posteroinferiormente, el paladar blando tiene un borde libre curvo, del cual surge una prolongación, la úvula. El paladar inicia su desarrollo al final de la quinta semana y lo concluye en la décimo segunda.

Desde el punto de vista embriológico, el paladar se desarrolla a partir de dos primordios: el paladar primario, que se forma del segmento intermaxilar, y el paladar secundario, que se origina de los procesos palatinos laterales (**Figura 16-15**). En

el paladar definitivo, tomando como referencia las piezas dentarias, el paladar primario corresponde a la zona situada inmediatamente por detrás de los dientes incisivos, y el paladar secundario sería todo el resto.

Como ya se mencionó, la fusión de las prominencias nasales mediales y los procesos maxilares da lugar a la formación del segmento intermaxilar durante la séptima semana. Una vez formado, el segmento intermaxilar crece en dirección dorsal (posterior) para constituir el paladar primario o proceso palatino medial, que continúa creciendo hasta encontrarse con el paladar secundario, con el que se fusionará (**Figura 16-15A,B**).

El paladar secundario es el primordio de la mayor parte del paladar duro y de todo el paladar blando. Comienza a desarrollarse en la sexta semana a partir de dos proyecciones mesenquimatosas de las caras internas de los procesos maxilares: los procesos palatinos laterales (**Figura 16-15A**). Cuando se forman, los procesos palatinos laterales están dirigidos hacia abajo y hacia los bordes laterales de la lengua que se está desarrollando en el piso de la faringe primitiva, pero conforme pasa el tiempo estos procesos se alargan y van ascendiendo hasta alcanzar una posición horizontal, quedando por arriba de la posición de la lengua (**Figura 16-16**); se piensa que el crecimiento de la lengua tiene mucho que ver con el cambio de orientación de los procesos palatinos laterales. Gradualmente, los procesos palatinos laterales se aproximan uno al otro, hasta que se encuentran en la línea media y se fusionan. Mientras está ocurriendo esta fusión, deben encontrarse con el borde posterior del paladar primario y con el tabique nasal, con los que también deben fusionarse, mezclándose el mesénquima de todas estas estructuras embrionarias y dando continuidad al paladar en toda su extensión. La fusión progresa en dirección ventrodorsal, iniciándose en la novena semana y terminando en la décimo segunda (**Figura 16-15C**).

El paladar primario se va osificando gradualmente por osificación intramembranosa para formar la porción premaxilar del maxilar, que aloja a los dientes incisivos. El paladar secundario también se osifica en su mayor extensión, a partir de los huesos maxilares y palatinos; la porción posterior del paladar secundario (del tabique nasal hacia atrás) no se osifica y da origen al paladar blando y la úvula.

Debido a la íntima relación en el desarrollo de los procesos faciales, las cavidades nasal y bucal y el paladar, no es raro que una alteración en una de ellas afecte a otra, por lo que resulta muy frecuente su asociación en las alteraciones congénitas de la zona (**Alteraciones faciales**).

! ALTERACIONES FACIALES

Las alteraciones faciales congénitas son muy frecuentes y pueden presentarse como entidades aisladas, combinando diferentes defectos faciales o formando parte de síndromes o complejos malformativos. La mayoría de ellos se producen por problemas en la fusión o de hipoplasia de los procesos faciales, o por el excesivo crecimiento de alguno de ellos. Por su frecuencia, la alteración funcional que producen y el impacto social que ejercen, forman un grupo de alteraciones muy importantes en la medicina actual.

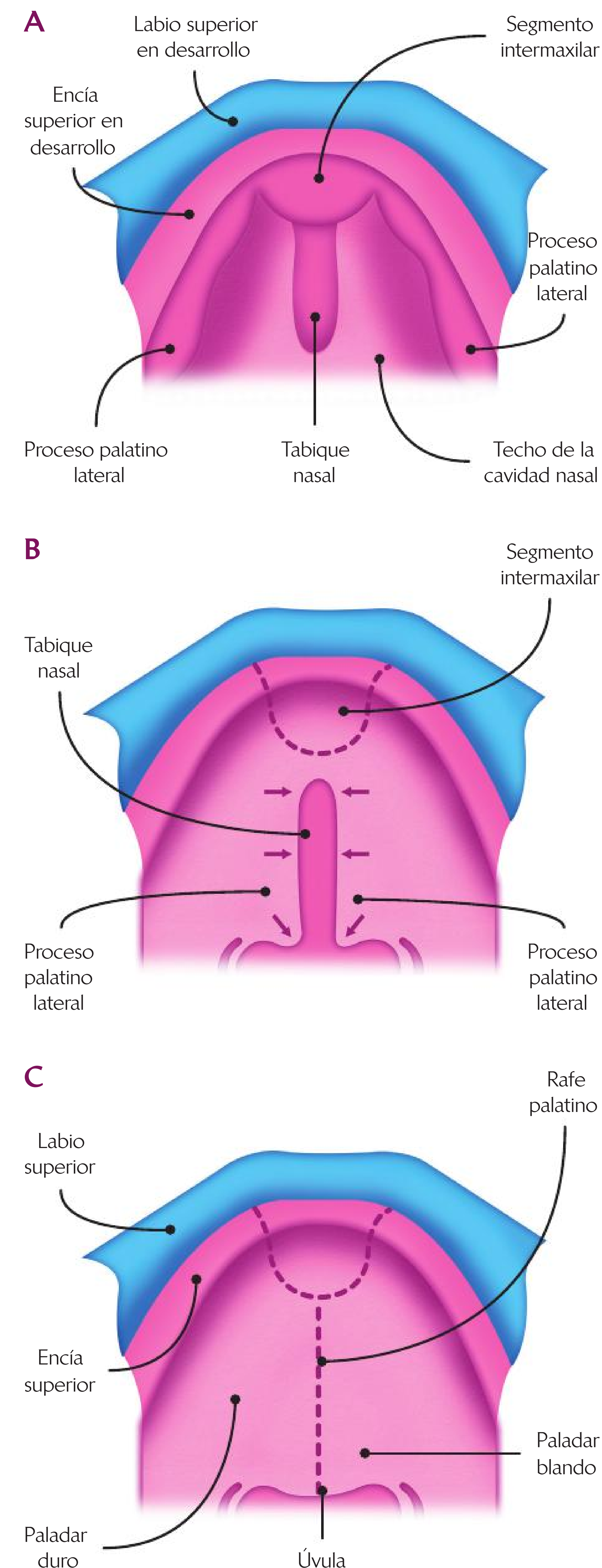


Figura 16-15. Formación del paladar. **A.** Techo de la boca en la séptima semana; obsérvense el segmento intermaxilar y los procesos palatinos laterales, así como el tabique nasal en desarrollo al fondo. **B.** Techo de la boca en la octava semana; se ha iniciado la fusión del segmento intermaxilar con los procesos palatinos laterales. **C.** Techo de la boca en la décimo segunda semana; ha terminado la fusión de los procesos palatinos laterales quedando constituido el paladar definitivo

Fisuras faciales

Las *fisuras faciales* se definen como una falta de continuidad anatómica de las estructuras que forman la cara, bien sea de tejidos blandos (línea de cabello, cejas, párpados, pestañas, narinas, labios, oídos, etc.) o de cualquier parte del esqueleto (**Figura 16-17**); su menor manifestación es una hipoplasia del tejido afectado. Estas alteraciones se producen como resultado de una deficiencia embrionaria de tejido mesenquimatoso, por lo que la extensión y gravedad del defecto son inversamente proporcionales a la cantidad de mesodermo existente; se producen también como consecuencia de una perturbación en la migración de las células de la cresta neural, consideradas como organizadoras de la morfogénesis craneofacial. En los recién nacidos, algunos tipos de fisura facial son muy frecuentes, específicamente el labio y paladar hendido, que en nuestro medio tienen una alta prevalencia con un patrón de herencia poligénica o multifactorial.

Labio hendido

Es el tipo de fisura facial más frecuente, pudiendo presentarse en 1 de cada 1 000 recién nacidos vivos. Se caracteriza por una falta de continuidad del labio superior; el defecto generalmente se extiende desde una de las narinas hasta la boca (a nivel de los dientes incisivos laterales y los caninos del lado derecho o del lado izquierdo), pudiendo ser unilateral (la forma más frecuente), bilateral o medial (la forma menos frecuente) (**Figura 16-18**). Se produce por una alteración en la fusión de los procesos maxilares con las prominencias nasales mediales. Se considera que se puede deber a una hipoplasia del proceso maxilar o a la fusión defectuosa con las prominencias nasales mediales. El tratamiento consiste en una cirugía que restituya la continuidad del labio y que además de la estética deje funcional a la boca.

Paladar hendido

Su incidencia es de 1 por cada 2 500 recién nacidos vivos y se caracteriza por un defecto a nivel del paladar que permite la comunicación anómala entre la cavidad nasal y la cavidad bucal. Puede afectar al paladar en toda su longitud o solo una pequeña porción (p. ej., úvula bífida). Se le considera de etiología multifactorial y es más frecuente en el sexo femenino. Se produce por la ausencia de fusión o la fusión incompleta de los procesos palatinos laterales entre sí o con el segmento intermaxilar. El tratamiento consiste en colocar una prótesis palatina para cubrir el defecto; generalmente este manejo no se hace en el recién nacido sino hasta cuando el niño está un poco más grande.

Labio y paladar hendido

En muchos casos se combinan ambos defectos, pudiendo ser también unilateral o bilateral. Su embriogénesis dependerá de la combinación de los defectos, pero obviamente son fallas del

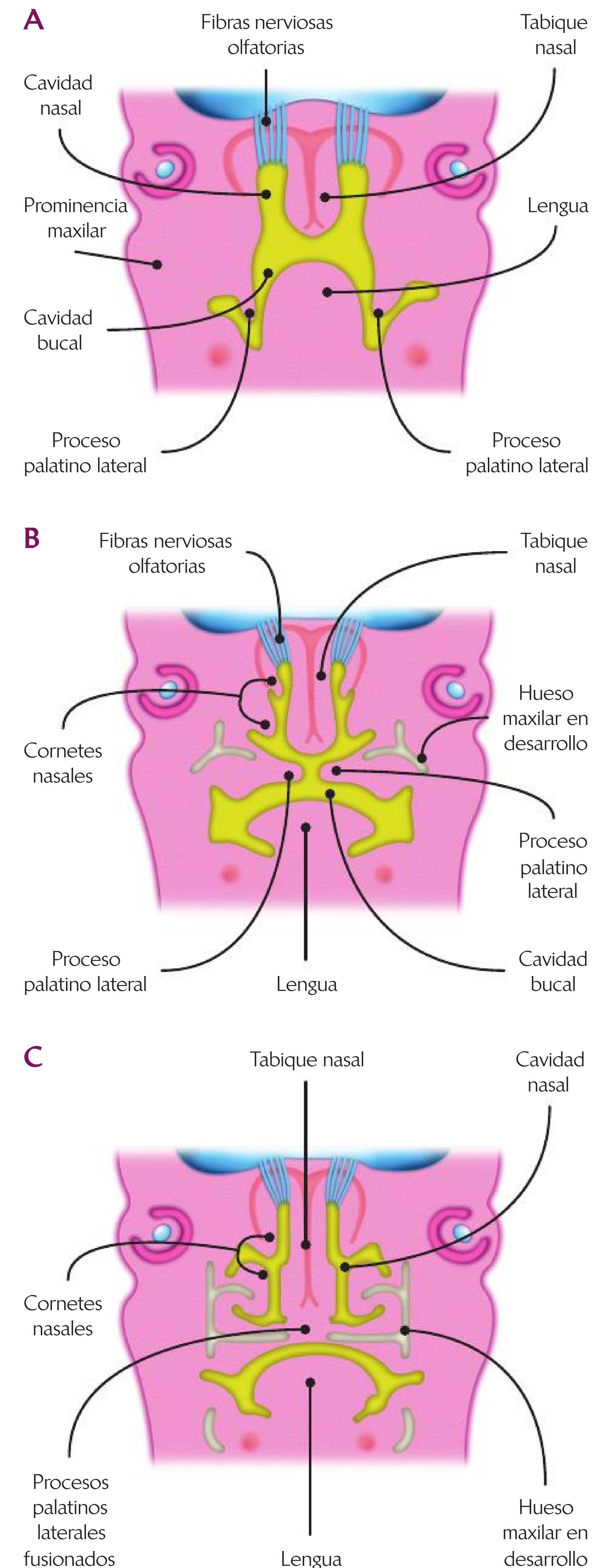


Figura 16-16. Formación del paladar. Corte coronal a nivel de las cavidades nasal y bucal. **A.** Séptima semana. Los procesos palatinos laterales están ya formados y dirigidos hacia abajo. **B.** Octava semana. Los procesos palatinos laterales han ascendido y están muy próximos entre sí y con el tabique nasal. **C.** Décimo segunda semana. Ha terminado la fusión de los procesos palatinos laterales y del tabique nasal







Figura 16-17. Diferentes tipos de fisuras faciales. **A.** Fisura facial media incompleta en un feto humano de 16 semanas; obsérvese la fisura en la punta de la nariz. **B.** Coloboma de párpados en un feto de 10 semanas. **C.** Fisura facial media en un embrión de la quinta semana con síndrome de Neu-Laxova

desarrollo del segmento intermaxilar, los procesos palatinos laterales y el proceso maxilar. El labio y paladar hendido se asocia con mucha frecuencia a síndromes cromosómicos, como la trisomía 13 y la trisomía 18, y al efecto de agentes teratogénicos como los anticonvulsivos.

Hendidura facial oblicua

Es un tipo de fisura facial poco frecuente. Se caracteriza por ser una hendidura a lo largo de la cara que se extiende desde el labio superior hasta la comisura interna del ojo. Se considera que se debe a una alteración en la fusión entre la prominencia nasal lateral con el proceso maxilar, siguiendo el curso que normalmente tiene el surco nasolagrimal; este problema puede ser causado por la hipoplasia de alguno de los procesos involucrados.

Hendidura facial lateral (macrostomía)

También es un tipo de fisura facial rara que se manifiesta como una boca "grande" en uno o ambos lados, pudiendo llegar en los casos extremos hasta la oreja. Si el defecto es bilateral, la boca puede verse simétrica, pero si es unilateral, se verá una franca asimetría facial. Se piensa que se debe a la hipoplasia o fusión deficiente de los procesos maxilares y mandibulares.

Holoprosencefalia

En sí, esta alteración es un defecto secundario a un problema de desarrollo del prosencéfalo, el cual afecta la formación de estructuras faciales como los ojos, la nariz y la boca. A nivel del sistema nervioso central se presenta un único hemisferio encefálico o dos, pero parcialmente unidos. Externamente puede haber hipotelorismo (los ojos muy próximos entre sí) o ciclopia (ojo único o dos ojos dentro de una misma cavidad orbitaria); la nariz no se forma de manera normal y frecuentemente es sustituida por una probóscide tubular, que puede estar por debajo o por arriba del (los) ojo(s) (**Figura 16-19**).



Figura 16-18. Labio y paladar hendido. **A.** Labio hendido derecho en un feto humano de 10 semanas; además, este feto presenta coloboma de los párpados de ambos ojos. **B.** Labio hendido derecho en un feto de 16 semanas del sexo femenino con fenotipo Turner. **C.** Labio hendido medial en un feto humano de 18 semanas del sexo masculino. **D, E.** Labio y paladar hendido en un feto humano de 26 semanas del sexo masculino

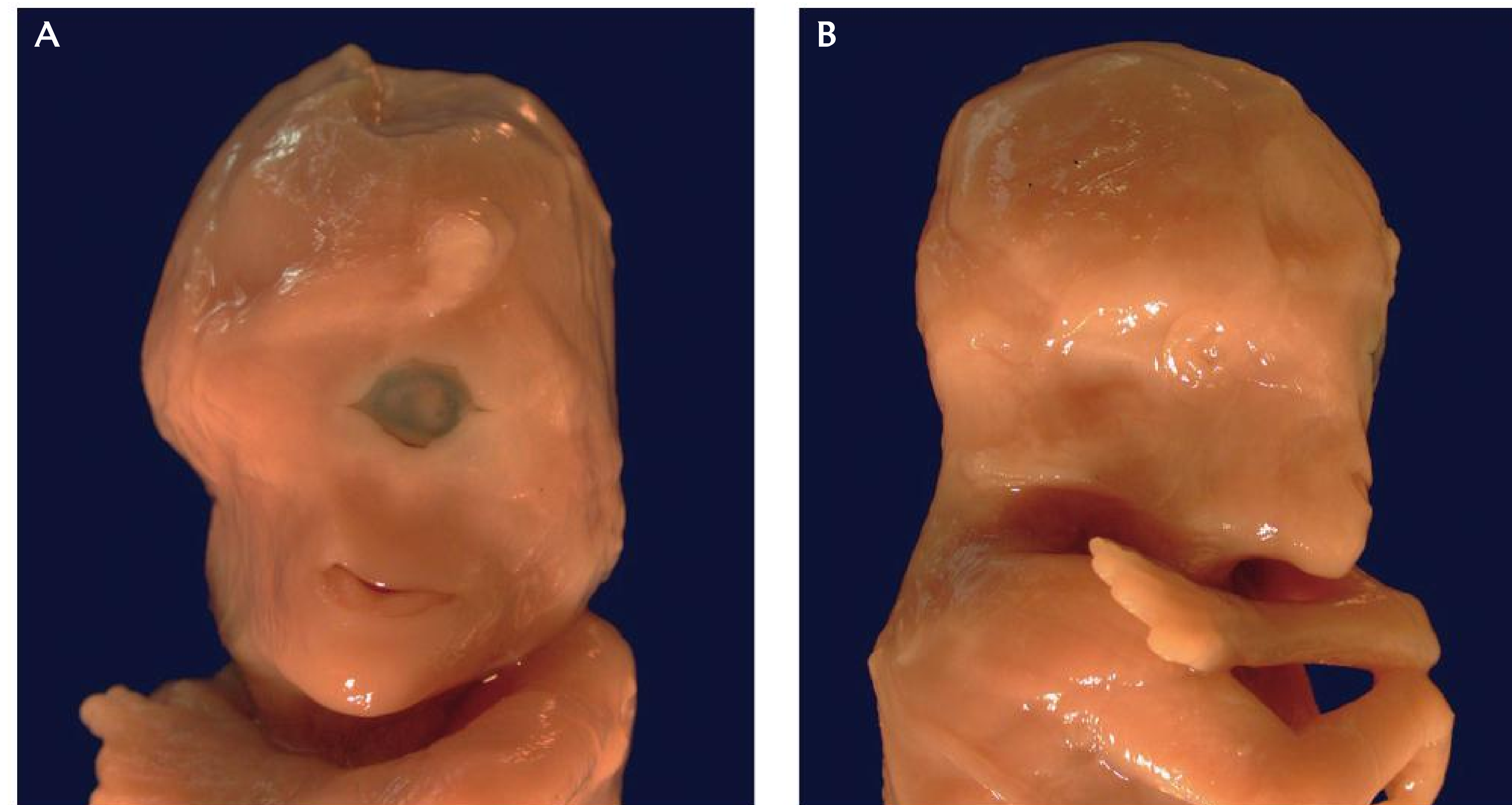


Figura 16-19. Holoprosencefalia con ciclopia en un feto humano de 10 semanas. **A.** Vista ventral; nótese la presencia de un único ojo y una probóscide por arriba del ojo. **B.** Vista lateral derecha; obsérvese el aplanamiento del tercio medio facial debido a la ausencia de la nariz

Displasia frontonasal

Son un grupo de patologías cuyo común denominador es el exceso de tejido mesenquimatoso del proceso frontonasal medial, que se proyecta hacia abajo y no permite la migración medial de las prominencias nasales mediales. Como consecuencia de esto se observará hipertelorismo (ojos muy separados entre sí y de la línea media), puente nasal ancho y en ocasiones surco nasal medio longitudinal, narinas separadas, nariz bífida e incluso labio hendido medial.

Micrognatia

Es un defecto caracterizado por la presencia de una mandíbula pequeña, en clara desproporción con el resto de las estructuras faciales (**Figura 16-20**). Los casos leves pueden pasar desapercibidos y no producen alteraciones funcionales a la persona. Pueden encontrarse como defectos aislados o asociados con síndromes genéticos, frecuentemente referidos como *síndromes del primer arco*, tales como el síndrome de Pierre Robin (micrognatia, paladar hendido y defectos del oído) y el síndrome de Treacher-Collins (micrognatia, coloboma de párpados, paladar hendido y dentición defectuosa), este último con patrón de herencia autosómica dominante.

Agnatia (otocefalia)

Es una forma extrema de hipoplasia del primer arco faríngeo. Se caracteriza por la ausencia total de la mandíbula, con orejas implantadas muy bajas y que ocupan la porción ventral (anterior) del cuello, pudiendo incluso unirse en la línea media (**Figura 16-21**).

Alteraciones linguales

Las alteraciones del desarrollo de la lengua son variadas y pueden ser leves e incluso pasar desapercibidas, o causar algún tipo de trastorno funcional que afecte las funciones de la lengua. Se pueden encontrar quistes o fístulas linguales, que generalmente se corresponden a remanentes del conducto tirogloso y se abren a la boca a través del agujero ciego. La anquiloglosia o lengua atada es una regresión incompleta del frenillo de la lengua y que habitualmente no tiene importancia funcional. La macroglosia es una lengua excesivamente grande debida a la hipertrofia o hiperplasia de la musculatura lingual; se asocia con frecuencia con el síndrome de Down. Por el contrario, la microglosia es una lengua anormalmente pequeña producida por hipotrofia o hipoplasia de la musculatura lingual; se asocia con frecuencia con la micrognatia. Finalmente, la lengua bífida o hendida se caracteriza por un surco o escotadura en el vértice de la lengua y se debe a la fusión incompleta de las yemas linguales laterales.

GLÁNDULAS DEL CUELLO

La glándula tiroides se desarrolla a partir del endodermo del piso de la faringe primitiva, desde donde migra hasta alcanzar su posición definitiva en el cuello. Las glándulas paratiroides y el timo se forman del endodermo de las terceras y cuartas bolsas faríngeas y de células de las crestas neurales; migran desde sus puntos de origen y llegan hasta la región del cuello, donde tendrán su diferenciación final.

En la porción ventral del cuello se encuentran dos glándulas endocrinas de suma importancia para el funcionamiento del

organismo: la glándula tiroides y las glándulas paratiroides, y un órgano linfoide, el timo. En su desarrollo tendrán una contribución crucial de parte de las células de la cresta neural.

Glándula tiroides

La glándula tiroides se localiza en la parte anterior del cuello a nivel de las vértebras C5 a T1, quedando parcialmente cubierta por los músculos esternotiroideos y esternohioideos. Está compuesta por los lóbulos derecho e izquierdo, unidos por una porción más estrecha, el istmo; queda por delante de la laringe y la tráquea, a nivel del segundo y tercer anillos traqueales.

Es la primera glándula que aparece en el desarrollo. Comienza a formarse a los 24 ± 1 días (cuarta semana) como un engrosamiento del endodermo en la línea media del piso de la faringe primitiva, justo dorsal a la yema lingual medial (entre la primera y segunda bolsas faríngeas) (**Figura 16-22A**). El FGF-2 y la proteína morfogenética ósea 4 (BMP-4, *bone morphogenetic protein 4*), secretados por el mesodermo precardíaco, inducen a las células del endodermo para que comiencen su diferenciación. Las células progenitoras tiroideas se diferencian del resto de las del endodermo por expresar *NKX2-1*, *PAX8*, *FOXEL* y *HHEX*. El engrosamiento del endodermo pronto se invagina en dirección caudal, introduciéndose entre el mesénquima que formará la lengua, para constituir el divertículo tiroideo (**Figura 16-22B**), rodeado de mesénquima que deriva de las crestas neurales. Esta migración es promovida por la expresión de *FOXE-1* en el primordio tiroideo. Durante la quinta semana, este divertículo crece caudalmente por delante del hioides y los cartílagos laríngeos hasta el nivel del segundo o tercer cartílago de la tráquea, donde se bifurca y forma el primordio tiroideo (**Figura 16-22C,D**). En este momento, el primordio tiroideo se mantiene unido a su punto de origen en el piso de la faringe primitiva por un estrecho conducto, el conducto tirogloso, el cual comienza a involucionar, y hacia la séptima semana debe haber desaparecido por completo. El lugar de origen del divertículo tiroideo persiste como una pequeña depresión en el dorso de la lengua conocida como "agujero ciego" (**Figura 16-22E**).

El primordio tiroideo da origen a los lóbulos de la tiroides, conectados por una porción más estrecha, el istmo. En cerca de la mitad de los individuos puede llegar a persistir la porción distal (caudal) del conducto tirogloso, formando el lóbulo piramidal de la tiroides.

Mientras está ocurriendo el descenso del primordio tiroideo y la formación de los lóbulos tiroideos, se incorpora a la glándula una pequeña estructura, el cuerpo posfaríngeo (ultimobranquial), que, en los embriones de las aves, se origina de células de la cresta neural, mientras que en los embriones de los mamíferos se ha comprobado que deriva del endodermo, que proviene de la parte más ventral de las cuartas bolsas faríngeas. Al incorporarse a la glándula tiroides, los cuerpos posfaríngeos darán origen a las células parafoliculares o células "C" de la tiroides. *MASH-1* se expresa en el cuerpo posfaríngeo y participa en la diferenciación de las células "C", que son las encargadas de secretar la calcitonina, cuya acción es disminuir la concentración de calcio en la sangre.

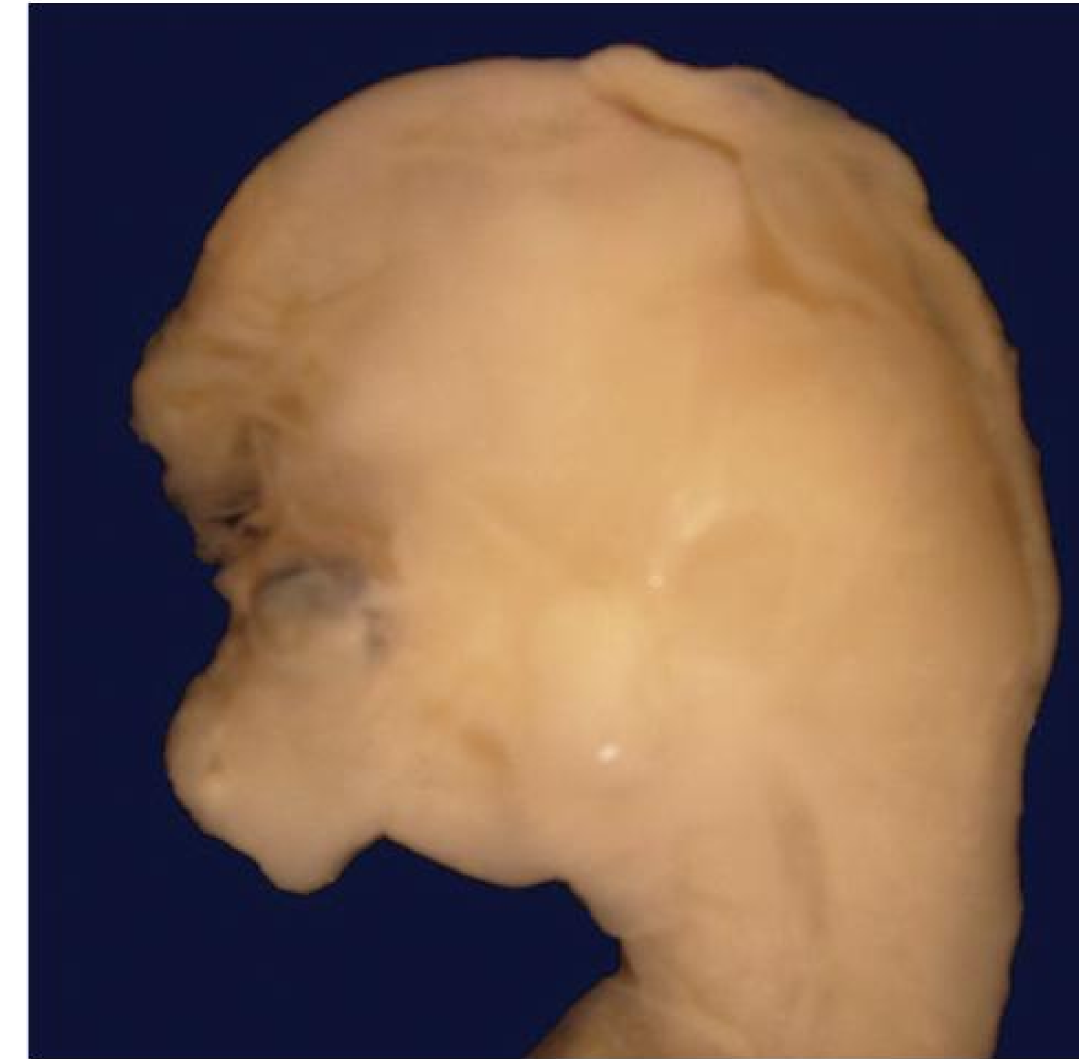


Figura 16-20. Agnatia. Embrión humano del estadio 23 (octava semana) con gran hipoplasia de la mandíbula



Figura 16-21. Otocefalia (síndrome de primer arco). Feto humano de 18 semanas del sexo masculino

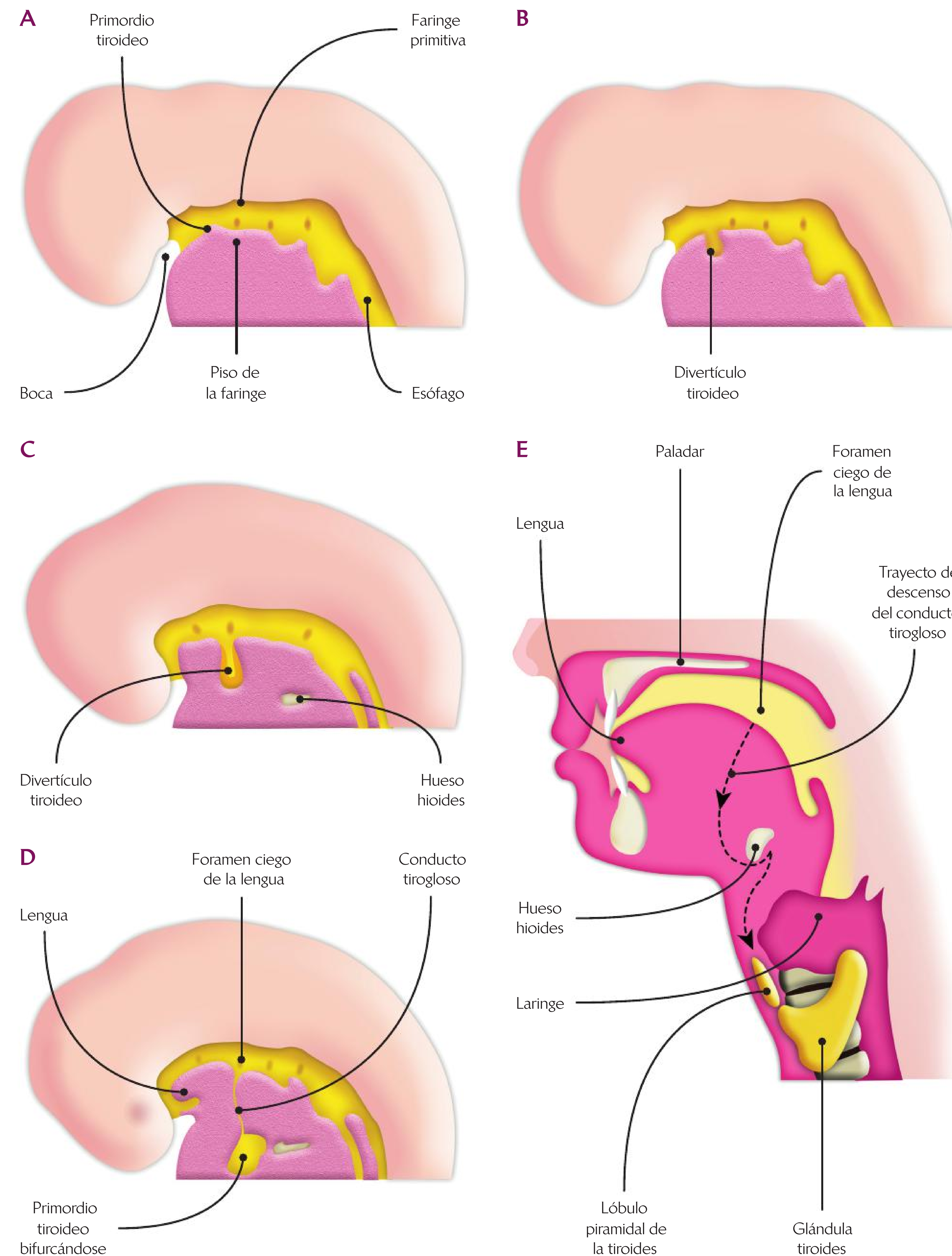


Figura 16-22. Desarrollo de la glándula tiroides. Corte sagital izquierdo. **A.** Embrión de la cuarta semana que ilustra el engrosamiento endodérmico en el piso de la faringe primitiva que dará origen al primordio tiroideo. **B.** Embrión de la cuarta semana: se ha formado el divertículo tiroideo que comienza a crecer caudalmente. **C.** Embrión de la quinta semana: el divertículo tiroideo ha crecido dirigiéndose a la región cervical. **D.** Embrión de la sexta semana: se ha formado el conducto tirogloso y el primordio tiroideo comienza a bifurcarse para dar lugar a los lóbulos de la tiroides. **E.** Cabeza y cuello de un adulto, mostrando la ubicación final de la tiroides y el trayecto (*línea punteada*) que siguió durante su descenso

La formación de los folículos tiroideos se inicia en la décima semana con la aparición de la luz folicular entre las células del primordio tiroideo, que derivan del endodermo. El mesénquima, que rodea al primordio tiroideo y se origina de las crestas neurales, se diferencia en el tejido conjuntivo de la tiroides. La maduración y el crecimiento de los folículos están regulados por el endotelio de los vasos que irrigan el primordio. Las células foliculares secretan factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGFA, *vascular endothelial growth factor A*) para el desarrollo de los vasos. A su vez, la laminina y el colágeno IV de la lámina basal del endotelio promueven el desarrollo de los folículos independiente de la hormona hipofisaria tirotropina (TSH, *thyroid-stimulating hormone*). Alrededor de las semanas 14 y 18 comienza a producir tiroglobulina no yodada, proceso que depende de la TSH que, además, estimula su desarrollo. La síntesis de triyodotironina (T_3) comenzará alrededor de la semana 18 (cuarto mes).

Las hormonas tiroideas son indispensables para el buen desarrollo físico y mental, y cuando no se producen o no son captadas por sus receptores, pueden causar importantes daños, como retraso mental, que puede ser evitado si se detecta y trata médicamente (**Alteraciones congénitas de las glándulas del cuello**). La producción de las hormonas tiroideas es regulada por la hipófisis mediante la TSH, y esta a su vez por el hipotálamo. Durante el desarrollo prenatal, las hormonas tiroideas maternas pueden cruzar la membrana placentaria, por lo que si hay alteraciones en la producción de las hormonas tiroideas en el feto, las maternas pueden actuar durante el desarrollo fetal y mantener un desarrollo más o menos adecuado hasta el momento del nacimiento, pero después de este, las hormonas maternas desaparecen rápidamente de la circulación del bebé y este queda a expensas única y exclusivamente de las hormonas tiroideas que él pueda producir para su desarrollo posnatal.

Glándulas paratiroides y timo

Las glándulas paratiroides son cuatro, pequeñas, aplanadas y de forma ovoide, y se localizan en la cara posterior de la glándula tiroides. Están compuestas por una cápsula y tabiques de tejido conjuntivo denso y un parénquima de células oxífilas, principales y adiposas. Generalmente hay dos glándulas paratiroides superiores y dos glándulas paratiroides inferiores, aunque puede haber mayor o menor número de ellas. Se originan del endodermo de las bolsas faríngeas: las paratiroides inferiores de la porción dorsal de las terceras bolsas y las paratiroides superiores de la porción dorsal de las cuartas bolsas (**Figura 16-23A**). Los primordios de las glándulas paratiroides expresan *GMC-2*, necesario para su desarrollo. Desde sus puntos de origen migran caudalmente hasta alcanzar la cara posterior de la glándula tiroides, situándose por fuera de la cápsula tiroidea (**Figura 16-23B,C**). De las células endodérmicas se forman las células principales y oxífilas, y de las células de la cresta neural el tejido conjuntivo. Las células principales secretan la hormona paratiroidea o paratohormona, que incrementa las concentraciones de calcio en la sangre.

El timo es un órgano fundamentalmente linfoide, localizado en la porción inferior del cuello y la anterior del mediastino superior. Está formado por dos lóbulos situados por detrás del manubrio del esternón y por delante del pericardio fibroso. Está constituido por una cápsula de tejido conjuntivo denso y un parénquima conformado por linfocitos T, células reticuloepiteliales y macrófagos. El timo es proporcionalmente muy grande en la etapa fetal y en la infancia, pero después de la pubertad involuciona de forma importante y es reemplazado casi en su totalidad por grasa. Tiene un papel muy importante en el desarrollo y mantenimiento del sistema inmunitario. Se manifiesta en la sexta semana, cuando se forman dos engrosamientos del endodermo de la porción ventral en las terceras bolsas faríngeas, los primordios tímicos (**Figura 16-23A**), cuyas células expresan *FOXN-1*, a diferencia de las células de la porción dorsal, que expresan *GMC-2* y forman el primordio de las glándulas paratiroides. Los primordios tímicos migran caudal y medialmente a través del mesénquima hasta alcanzar la cara posterior del esternón, formando dos lóbulos tímicos en la línea media (**Figura 16-23B-E**), lo que da lugar a los cordones epiteliales endodérmicos. Muchos autores consideran que hay también una contribución de células del endodermo de la porción ventral de las cuartas bolsas faríngeas. Alrededor de estos cordones endodérmicos se forma una cubierta de tejido conjuntivo derivado de la cresta neural que produce tabiques entre los cordones. Se sabe que, si faltan las células de la cresta neural, el timo no se desarrolla, ya que estas células mandan señales BMP para la proliferación de las células de los primordios tímicos y también guían su migración. Durante la novena a décima semana, a los cordones epiteliales llegan los pretimocitos (células hematopoyéticas originadas en el hígado), que se sitúan entre las células epiteliales endodérmicas que forman un retículo epitelial esponjoso, proliferan y se redistribuyen para dar lugar a las regiones cortical y medular del timo. Los pretimocitos luego se transforman en timocitos o linfocitos T, que finalmente abandonan el timo para ir a otros órganos linfoides.

La adecuada formación de la tiroides, las paratiroides y el timo resulta de gran importancia para el desarrollo prenatal y posnatal, y sus alteraciones pueden dar lugar a importantes alteraciones que deben ser diagnosticadas y tratadas de manera adecuada para evitar sus consecuencias, como el retraso mental en los casos de hipotiroidismo congénito (**Alteraciones congénitas de las glándulas del cuello**).

! ALTERACIONES CONGÉNITAS DE LAS GLÁNDULAS DEL CUELLO

Hipotiroidismo congénito

Se caracteriza por la ausencia de la tiroides o alteraciones en su histogénesis. Su frecuencia es de aproximadamente 1 de cada 2500 recién nacidos vivos. Las hormonas tiroideas son indispensables para un adecuado desarrollo físico y mental desde el inicio de la vida. El hipotiroidismo congénito es considerado la causa más frecuente de retraso mental de origen no cromosómico, y puede ser evitable si se ofrece tratamiento de sustitución.

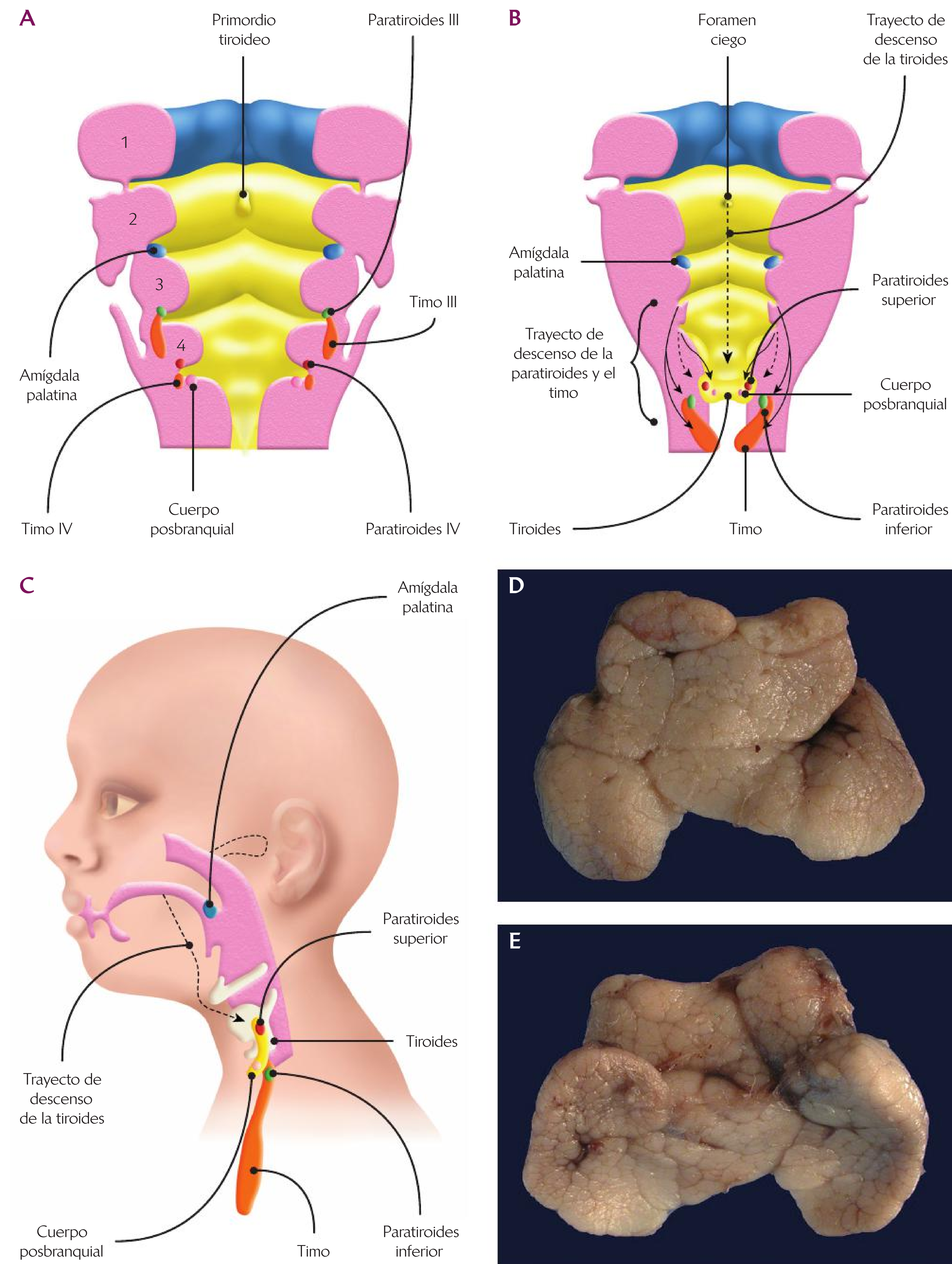


Figura 16-23. Desarrollo de las glándulas paratiroides y del timo. **A.** Piso de la faringe primitiva en la quinta semana. Nótese la posición de los primordios de paratiroides, timo y cuerpo posbranquial. **B.** Piso de la faringe primitiva en la séptima semana que muestra el trayecto de migración de estos primordios hasta llegar a su posición final. **C.** Perfil izquierdo de un feto que muestra la ubicación definitiva de las glándulas. **D, E.** Timo de un feto humano de 20 semanas; vista ventral y dorsal

Puede ser primario si el problema está a nivel de la glándula tiroides, secundario si es por falta de las hormonas hipofisarias, o terciario si el trastorno es a nivel del hipotálamo. Al nacimiento el bebé puede tener un aspecto normal (debido a las hormonas tiroideas maternas que cruzaron la membrana placentaria) o mostrar algunas de las siguientes alteraciones: macroglosia, llanto ronco, hernia umbilical, hipotonía, edema facial, fontanelas amplias, tendencia a la hipotermia, dificultad para respirar y alimentarse, ictericia, estreñimiento y signos de posmadurez. Desde la década de 1970 se demostró que si se administra tratamiento exógeno de hormonas tiroideas a estos niños su desarrollo mental puede ser normal, por lo que desde entonces se han implementado programas de diagnóstico temprano mediante el tamizaje neonatal a partir de una sola gota de sangre del recién nacido. Si se diagnostica hipotiroidismo congénito, debe iniciarse de inmediato la terapia sustitutiva, la cual previene el retraso mental y resulta económica y fácil de realizar.

Tejido ectópico tiroideo o tiroides accesoria

Puede encontrase tejido tiroideo ectópico o accesorio en cualquier punto del camino del conducto tirogloso. Generalmente carece de importancia clínica o funcional.

Quistes o senos del conducto tirogloso

Por lo general, el conducto tirogloso debe obliterarse y desaparecer al final de la etapa embrionaria. Sin embargo, en ocasiones pueden persistir remanentes de este conducto que pueden estar conectados al exterior (a la boca o al cuello), dando lugar a quistes o senos. Es posible que pasen inadvertidos o que se manifiesten como pequeñas tumoraciones que pueden infectarse o producir de forma constante una secreción que es vertida al exterior, y que requiere de tratamiento. Los quistes y senos del conducto tirogloso se encuentran en la línea media del cuello, en cualquier punto del trayecto normal del conducto tirogloso.

Tejido ectópico de las glándulas paratiroides

Por lo general, las glándulas paratiroides son cuatro, pero su número puede ser menor o mayor. Cuando hay tejido paratiroideo accesorio, suele ser asintomático y este tejido puede encontrarse en el piso de la faringe o en cualquier punto por donde ocurrió el descenso de las células endodérmicas desde las terceras y cuartas bolsas faríngeas; en ocasiones también puede encontrarse tejido ectópico paratiroideo en la parte baja del cuello (por debajo del nivel de la glándula tiroides).

Tejido ectópico del timo

También el timo puede presentar tejido ectópico o accesorio en cualquier punto por donde ocurre la migración de sus células precursoras desde las bolsas faríngeas.

Síndrome de microdeleción 22q11.2. Esta es una alteración originada por una microdeleción en el brazo largo del cromosoma 22, que afecta el desarrollo y migración de las células de la cresta neural y que, al no llegar adecuadamente a la región craneofacial, del cuello y del corazón, produce grados variables en su expresión de dismorfia facial, alteraciones del comportamiento, mal funcionamiento del timo y las glándulas paratiroides y cardiopatías congénitas troncoconales. Por ello a esta entidad se le considera una neurocristopatía (**Capítulos 14 y 24**).

RESUMEN

- El desarrollo de la cara y el cuello comienza en la cuarta semana, cuando aparece el aparato faríngeo o branquial rodeando la región ventrolateral de la faringe primitiva.
- El aparato faríngeo consta de arcos, surcos, bolsas y membranas que se desarrollan en pares en secuencia cefalocaudal. En el humano se forman cinco pares de arcos faríngeos (a diferencia de otras especies en las que se forman seis), y cuatro surcos, bolsas y membranas faríngeas. En el interior de cada arco se encuentra un vaso sanguíneo o arco aórtico, un botón muscular, un cartílago y un nervio. Cada uno de estos elementos dará lugar a las diferentes arterias, músculos, huesos y articulaciones de la región.
- La morfogénesis de la cara ocurre entre la cuarta y octava semana, aunque aún se observarán muchos cambios durante la etapa fetal y posnatal que modificarán las proporciones entre las diferentes regiones faciales. En la cuarta semana, la cara se organiza alrededor de la boca primitiva o estomodeo, con la aparición de los llamados *procesos faciales*: el proceso frontonasal medial (que es único) y los procesos maxilar y mandibular (cada uno de ellos doble); estos dos últimos son parte del primer arco faríngeo.
- El proceso frontonasal medial será el responsable del desarrollo de la frente y de parte de la nariz, mientras que los maxilares y mandibulares se encargarán de dar origen a todo el tercio medio e inferior de la cara, incluyendo la boca, cavidad nasal, paladar, mejillas y parte de la nariz, tanto en la parte superficial como en la profundidad, formando huesos, músculos, etcétera. El desarrollo de estos procesos faciales depende en gran medida de la llegada de las células de la cresta neural craneal y de la interacción que estas tengan con el mesénquima local.
- La formación de las cavidades nasal y bucal, la lengua y el paladar es parte del desarrollo facial, ya que están incluidos en el interior de la cara y provienen de las mismas estructuras embrionarias.
- El aparato faríngeo también participa en el desarrollo del cuello, dando origen a varias glándulas endocrinas, que a su vez serán responsables de regular la formación y funcionamiento de muchas otras estructuras de nuestro cuerpo. Entre estas glándulas están la tiroides, las paratiroides y el timo.

AUTOEVALUACIÓN

Visita el sitio web complementario para resolver las siguientes preguntas:

( ) **1.** El segundo arco faríngeo participa en la formación de:
a. Cartílago tiroides
b. Mitad inferior del hueso hioides
c. Yunque y martillo
d. Ligamento estilohioideo

( ) **2.** Los arcos faríngeos cuarto y sexto participan en la formación de:
a. Asta mayor del hueso hioides
b. Ligamento estilohioideo
c. Vientre posterior del digástrico
d. Cartílago tiroideo

( ) **3.** ¿Qué estructura se origina del proceso frontonasal medial?
a. Alas nasales
b. Surco subnasal
c. Puente nasal
d. Mejillas

( ) **4.** El labio hendido unilateral se desarrolla por una falla en la fusión de:
a. Las prominencias nasales laterales
b. Los procesos mandibulares y maxilares
c. Las prominencias nasales mediales y los procesos maxilares
d. La fusión incompleta del proceso frontonasal medial

( ) **5.** La falla en la fusión de las prominencias nasales laterales con los procesos maxilares origina:
a. Macrostomía
b. Fisura oblicua
c. Labio hendido unilateral
d. Labio y paladar hendido

( ) **6.** El paladar primario se origina de:
a. El proceso mandibular
b. Las paredes mediales del proceso maxilar
c. El segmento intermaxilar
d. El proceso frontonasal medial

( ) **7.** La cavidad timpánica se forma a partir de:
a. Primera bolsa faríngea
b. Segunda bolsa faríngea
c. Primer surco faríngeo
d. Segundo surco faríngeo

( ) **8.** La aproximación y fusión entre sí de las prominencias nasales mediales se debe al crecimiento de:
a. Las mismas prominencias nasales mediales
b. Las prominencias nasales laterales
c. El proceso frontonasal medial
d. El proceso maxilar

( ) **9.** Por el interior del segundo arco faríngeo discurre el:
a. III par craneal
b. V par craneal
c. VII par craneal
d. IX par craneal

( ) **10.** ¿Del bastón muscular de cuál arco faríngeo se origina el músculo milohioideo?

a. Primer arco
b. Segundo arco
c. Tercer arco
d. Cuarto arco

 VISITA EL SITIO WEB Y ENCONTRARÁS:

- Figuras
- Casos clínicos
- Embriofetoteca
- Enlaces de interés
- Lecturas recomendadas

CAPÍTULO 17

DESARROLLO DEL SISTEMA ESQUELÉTICO

Esteban Cruz Arenas
Manuel Arteaga Martínez

OBJETIVOS

- Describir los principales eventos que acontecen durante el desarrollo embrionario del sistema esquelético, identificando los tejidos que los originarán y enunciando el tipo de osificación que presentarán los diferentes huesos.
- Caracterizar algunas patologías congénitas del hueso, identificando sus manifestaciones clínicas y relacionándolas con los procesos del desarrollo embrionario de los que podrían originarse.

INTRODUCCIÓN

El sistema esquelético brinda sostén al cuerpo y protección a varios órganos. La morfología de los huesos es muy variada y quedará establecida desde etapas tempranas del desarrollo (**Figura 17-1**). **Aunque todos los huesos estarán presentes al nacimiento, muchos de** ellos terminarán por formarse durante la vida posnatal. Si bien el patrón morfológico de un hueso en particular es relativamente constante entre un individuo y otro, hay características que son variables y que están determinadas genéticamente, como las dimensiones finales que estos alcanzarán en el adulto. En las mujeres, por ejemplo, el patrón estructural de los huesos de la cadera les permite tener una forma particular que los adaptará para el momento del parto (**Figura 17-2**). **El desarrollo normal de los huesos depende no solamente de estímulos genéticos,** sino también de factores endocrinos, ambientales e incluso alimenticios. Las alteraciones congénitas del sistema esquelético son reflejo de alteraciones a diferentes niveles durante el desarrollo embrionario: algunas estarán presentes al nacimiento y otras se manifestarán en los primeros años de vida.

Anatómicamente, el sistema esquelético se divide en axial, que comprende el cráneo, la columna vertebral, las costillas y el esternón, y apendicular, en el que se incluyen las cinturas escapular (pectoral) y pélvica (cadera) y los miembros superiores e inferiores. Desde el punto de vista histológico, el hueso es un tejido conjuntivo especializado con una matriz extracelular calcificada.

El sistema esquelético se originará del mesodermo paraaxial (columna vertebral, costillas, esternón y algunos huesos del cráneo), la hoja somática lateral (cinturas escapular y pélvica, así como los miembros) y el mesénquima de las crestas neurales (huesos del viscerocráneo y neurocráneo). El mesodermo paraaxial dará lugar en una etapa posterior a las somitas y somitómeros, y a su vez los primeros quedarán divididos en un principio en dos regiones, una ventromedial denominada ***esclerotomo*** y una dorsolateral llamada ***dermomiotomo***. En una etapa ulterior, el dermomiotomo se dividirá en dermatomo, que originará a la dermis, y en miotomo, del cual se desarrollarán derivados de estirpe muscular.

Una característica notable de las células mesenquimatosas que originarán el hueso es que realizarán diversas migraciones desde su sitio de origen hasta las regiones en las que estarán destinadas a formar sus estructuras finales.

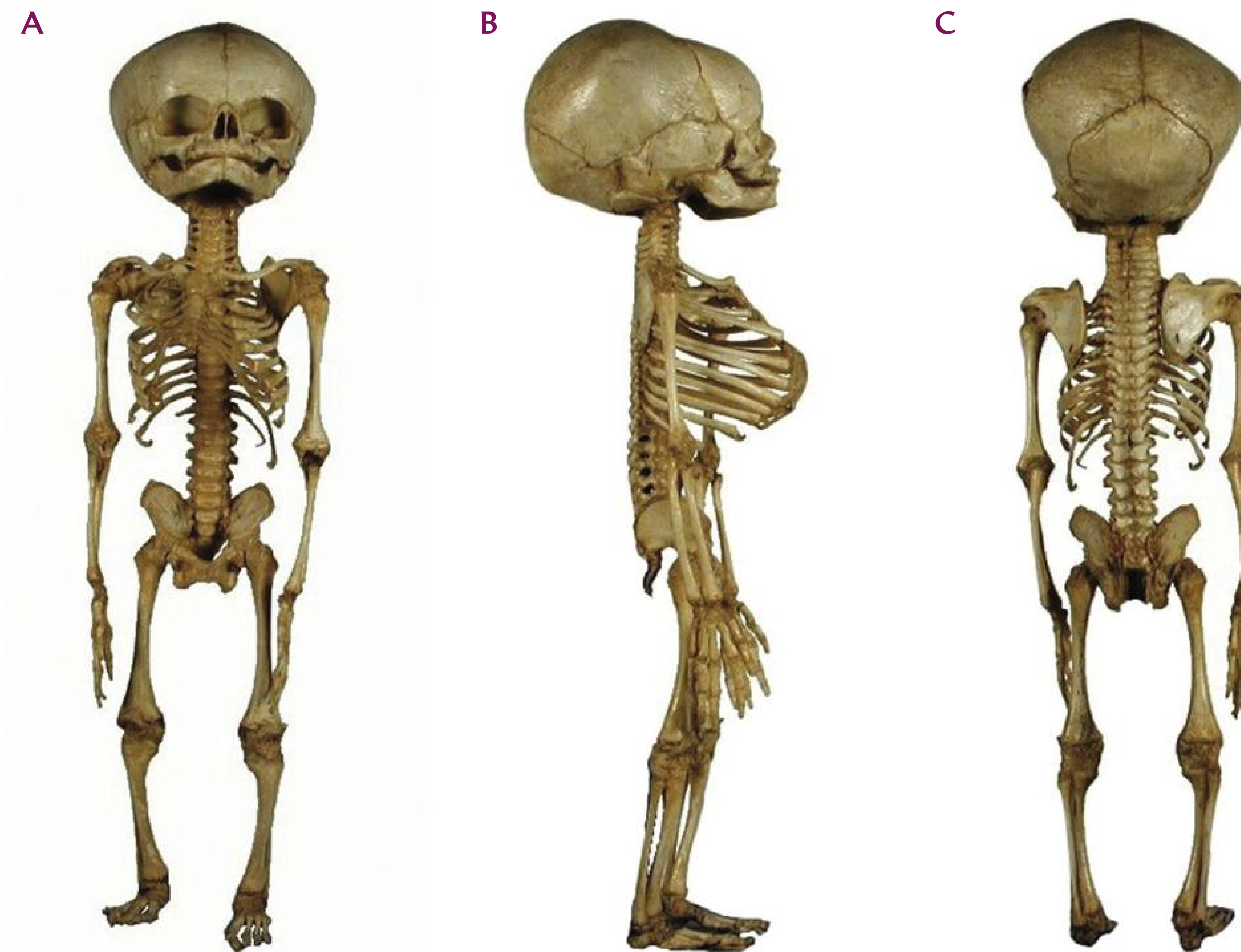


Figura 17-1. Esqueleto de un recién nacido de término. **A.** Vista ventral. **B.** Vista lateral derecha. **C.** Vista dorsal. Aunque todos los huesos están presentes al nacimiento, la mayoría terminarán por desarrollarse durante la vida posnatal

TIPOS DE OSIFICACIÓN

Existen dos tipos de osificación: la endocondral y la intramembranosa, cuya diferencia radica en que en la primera la formación del hueso va precedida de la formación de un cartílago, y en la segunda la constitución del tejido óseo se hace directamente a partir del tejido mesenquimatoso.

Durante el desarrollo embrionario, el hueso se formará a través de dos procesos diferentes: osificación endocondral y osificación intramembranosa, dependiendo de si hay o no una etapa previa de formación de un molde cartilaginoso (**Figura 17-3**).

La osificación endocondral implica una serie de etapas sucesivas que iniciará con la condensación del mesénquima, continuará con la formación de un molde cartilaginoso (condrogénesis) formado por condrocitos, la maduración de estos condrocitos, su hipertrofia y muerte celular programada (apoptosis), la formación de vasos sanguíneos (vasculogénesis) y el reclutamiento de osteoblastos para la mineralización de matriz circundante, para así conformar el centro de osificación primario en la diáfisis (**Figura 17-4**). **El crecimiento de los huesos continuará** gracias a la proliferación de los condrocitos que conformarán la placa o disco de crecimiento. Cuando los vasos sanguíneos invadan las epífisis, se establecerán otros centros de osificación o centros de osificación secundaria. Finalmente, los cartílagos de crecimiento terminarán por osificarse (cerrarse) y con ello también se detendrá el crecimiento del hueso.

La osificación intramembranosa también conlleva una serie de etapas sucesivas que terminarán por formar a la mayoría de los huesos planos (**Figura 17-5**). **Inicialmente, las células mesenquimatosas** se condensarán y se diferenciarán en osteoblastos, los cuales establecerán el centro de osificación primario u osteoide. La formación del osteoide vendrá seguida de su mineralización (calcificación), incluyendo con esto a los osteoblastos, los cuales terminarán por convertirse en osteocitos. Para el caso de los huesos del cráneo, estos quedarán conformados por dos tablas compactas de tejido óseo, las tablas interna y externa, y entre ellas habrá hueso esponjoso o díploe.

SEGMENTACIÓN DEL MESODERMO Y FORMACIÓN DE LAS SOMITAS

Las somitas se originan del mesodermo paraaxial que está formado por el miotomo, el dermatomo y el esclerotomo, siendo este último el responsable de la formación del esqueleto axial.

Concluida la gastrulación al final de la tercera semana, el mesodermo intraembrionario queda dividido en varias regiones que de la

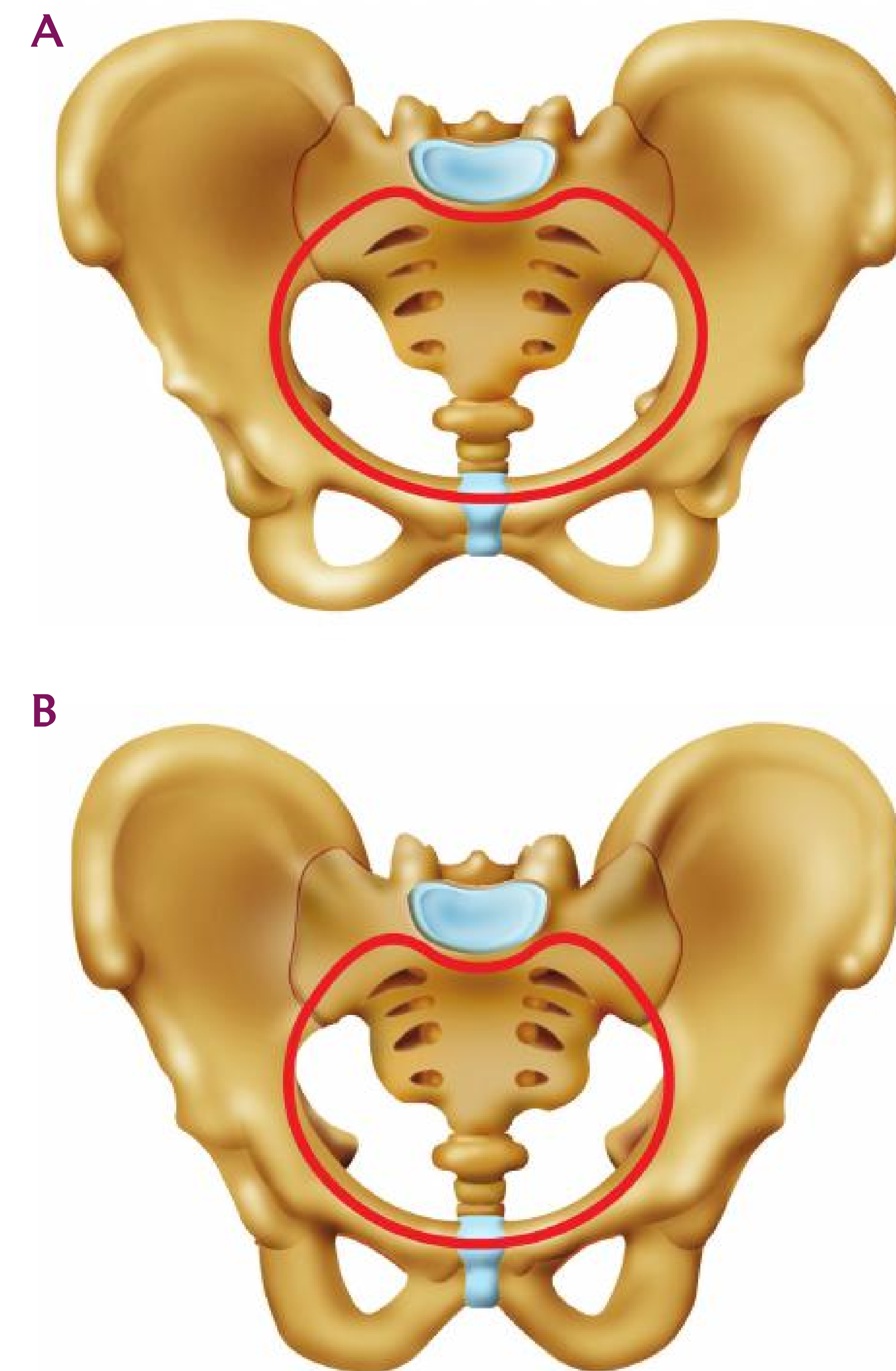


Figura 17-2. Huesos de la pelvis. **A.** Del sexo femenino. **B.** Del sexo masculino. En la mujer, la pelvis tiene una estructura anatómica que la adapta para el paso del feto durante el parto

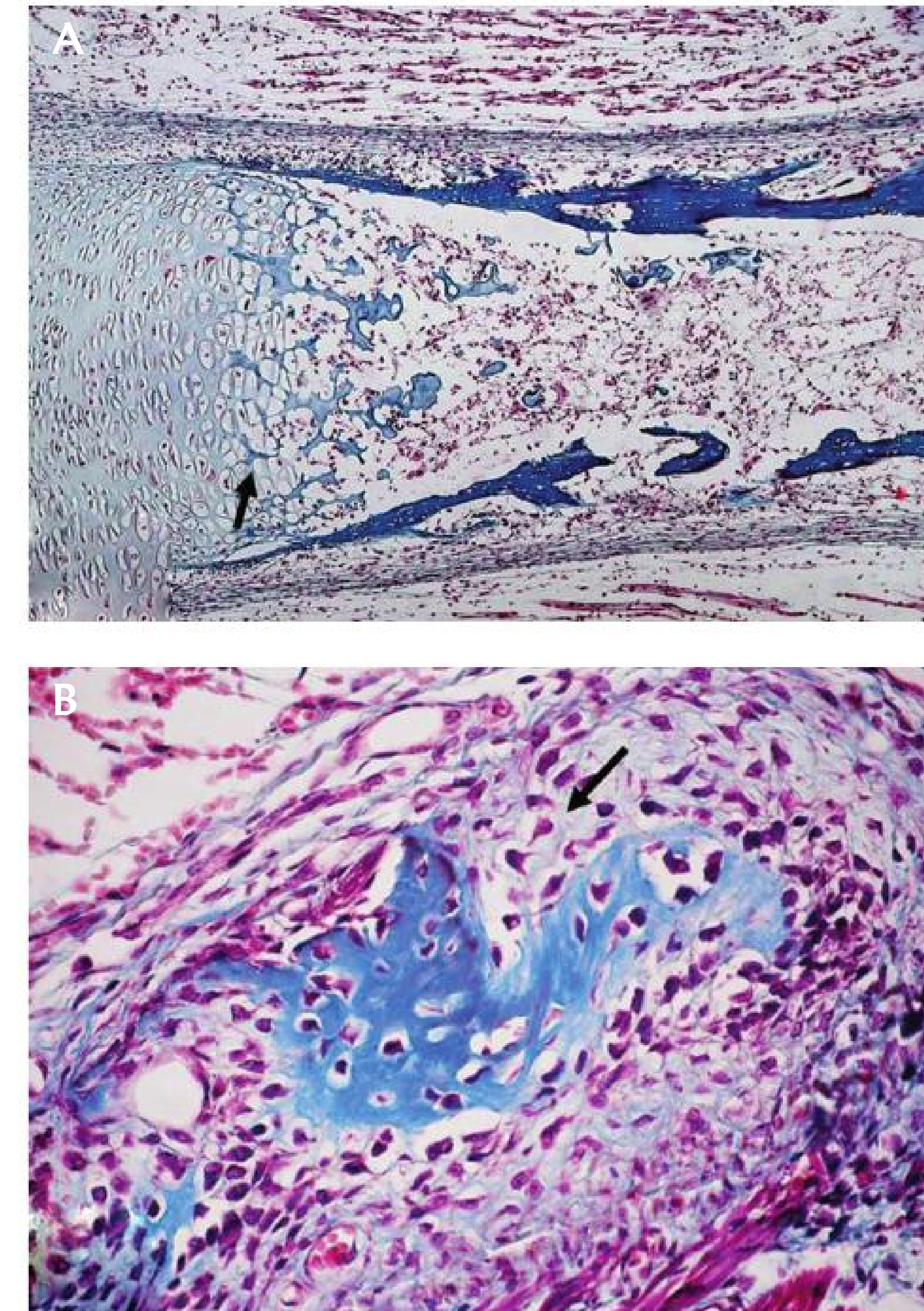


Figura 17-3. Corte histológico de hueso. **A.** Endocondral. **B.** Intramembranoso. Obsérvese en "A" la placa de crecimiento (*flecha*), conformada por condrocitos. En "B", pueden apreciarse las células mesenquimatosas (*flecha*), así como el osteoide teñido en azul (centro de osificación primario) con algunos osteocitos en su interior

línea media hacia los bordes laterales se denominan: mesodermo axial o notocorda (a todo lo largo de la línea media, extendiéndose desde el nodo primitivo hasta la placa precordal), mesodermo paraaxial (a ambos lados de la notocorda), mesodermo intermedio y mesodermo lateral (**Figura 17-6**). El mesodermo lateral, durante la cuarta semana, se delamina y lleva a la formación de dos capas o láminas: la capa somática, que con el ectodermo forma la somatopleura, y la capa esplácnica, que con el endodermo da lugar a la esplacnopleura.

Por su parte, el mesodermo paraaxial se segmenta a ambos lados de la notocorda formando conglomerados de células mesenquimatosas denominados *somitómeros*, los cuales agrupan sus células en una disposición epitelial y se rodean de una lámina basal, transformándose el somitómero en una somita en el mismo lugar donde estaban los somitómeros, del octavo par de estos en adelante. Los primeros siete somitómeros nunca adoptarán la morfología de somita. La aparición del primer par de somitas ocurre alrededor del día 18 ± 1, y para la quinta semana ya hay aproximadamente 42-44 pares. Durante la cuarta y quinta semanas, las somitas son tan prominentes que, a pesar de estar cubiertas por el ectodermo, producen unos abultamientos muy notorios que pueden verse desde fuera del embrión y contarse con facilidad. Esta característica constituye uno de los criterios para determinar la edad de un embrión según el número de somitas que se hayan formado (**Capítulo 9**).

Dentro de cada somita aparece una pequeña cavidad llamada *miocelo*, que pronto desaparece. La formación de las somitas tiene un control intrínseco, aunque su organización en forma de epitelio alrededor del miocelo depende de la inducción del ectodermo suprayacente, que estimula la expresión de un gen llamado *paraxis*, junto con un aumento en la adhesión celular de estas células. En las somitas, de forma triangular, se pueden distinguir tres regiones: esclerotomo, miotomo y dermatomo. Alrededor de las somitas se forma una lámina basal que contiene laminina, fibronectina y otros componentes de la matriz extracelular. Un poco después, siguiendo señales moleculares de la notocorda y del tubo neural, la lámina basal de las somitas se disuelve y las células del esclerotomo se transforman nuevamente en células mesenquimatosas y comienzan a migrar hacia la notocorda y el tubo neural, mientras que el miotomo y el dermatomo forman una capa continua de células en las porciones laterales inmediatamente debajo del ectodermo superficial. Las somitas originan la mayor parte del esqueleto axial (huesos de la cabeza, cuello y tronco), la musculatura relacionada con este esqueleto y la dermis de la piel adyacente. Del esclerotomo, en posición ventromedial, surgirá el esqueleto axial.

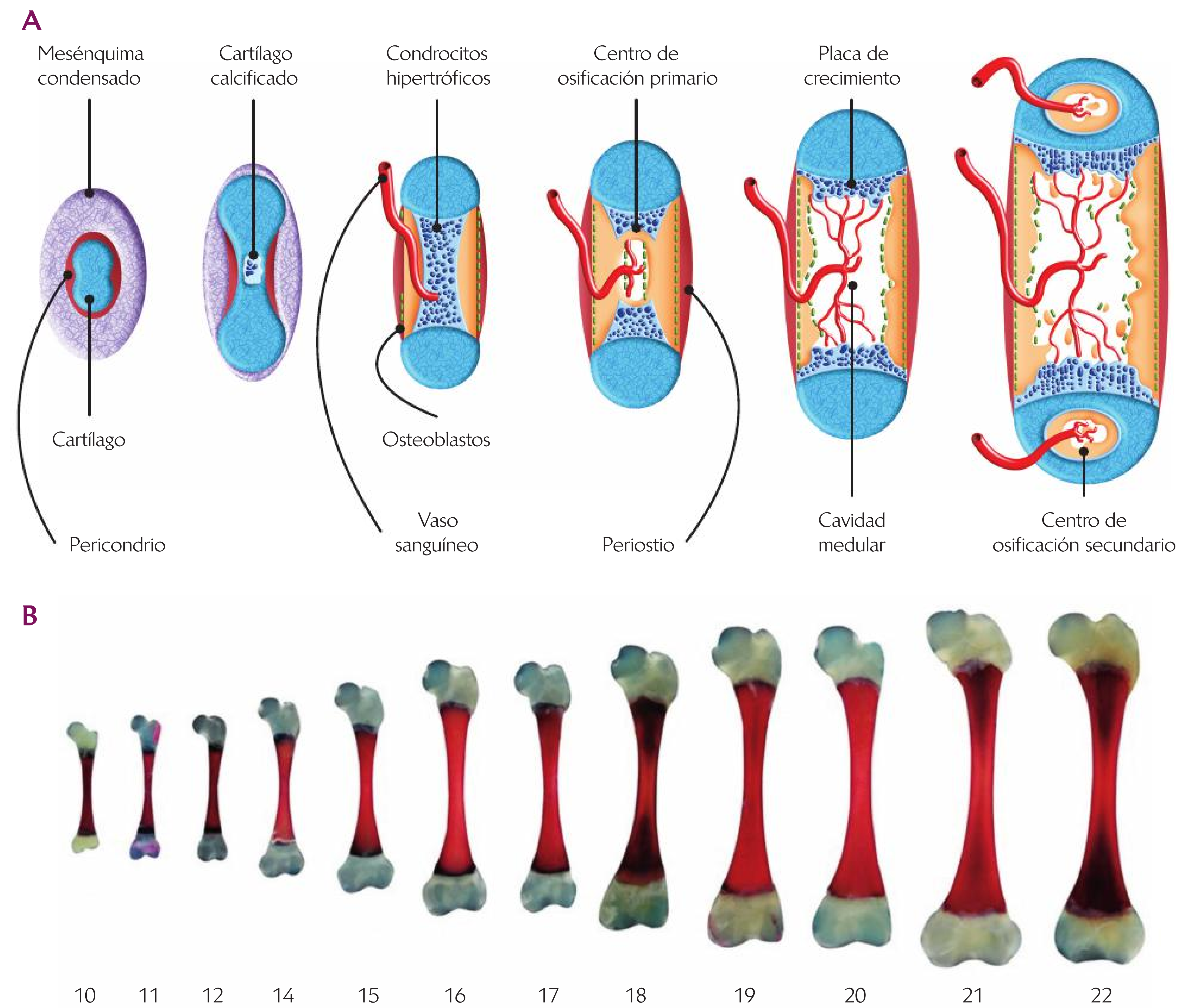


Figura 17-4. Osificación endocondral. **A.** Representación esquemática de las etapas sucesivas de la osificación endocondral. **B.** Fémures de fetos humanos en distintas etapas del desarrollo; se puede visualizar el centro de osificación primario en la diáfisis del hueso (teñido en rojo)

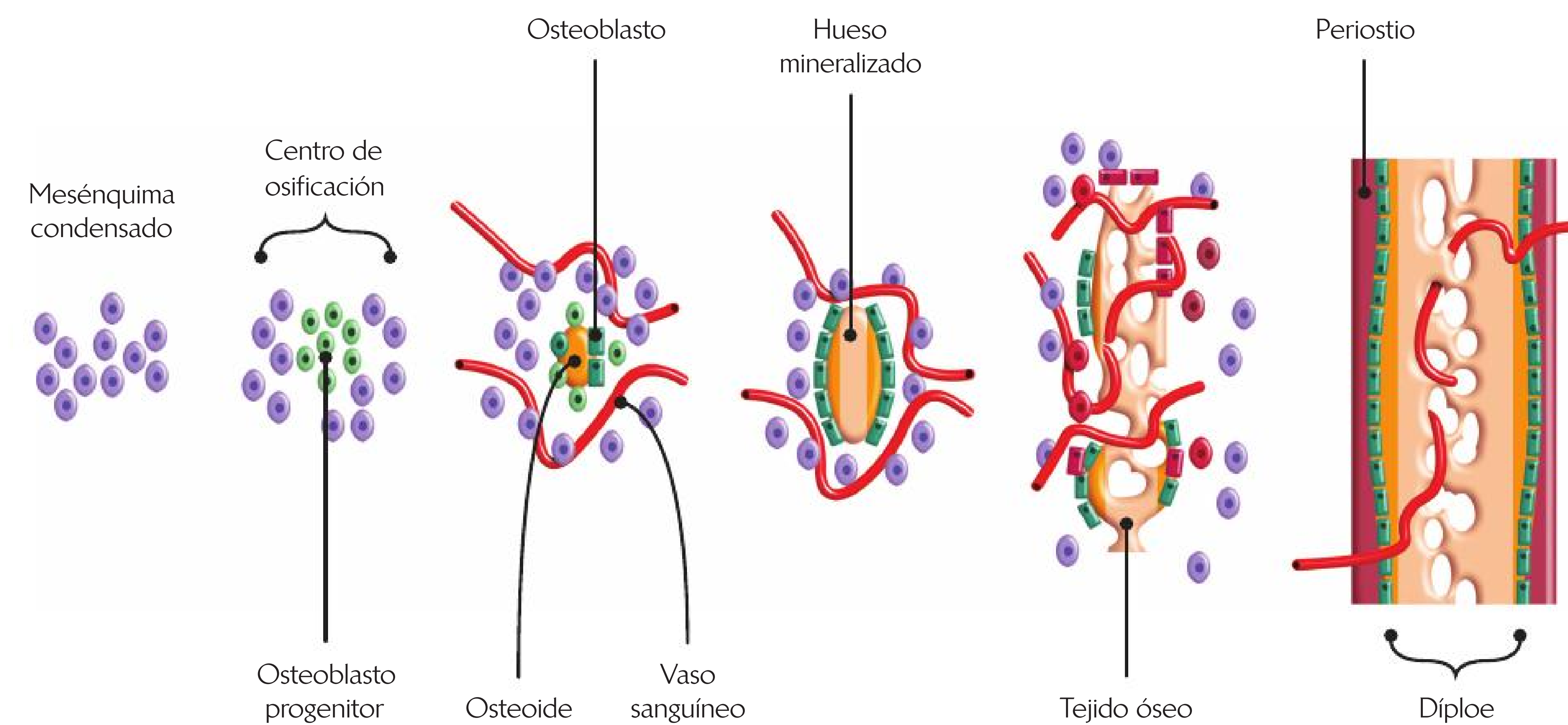


Figura 17-5. Osificación intramembranosa. Esquema representativo de las etapas sucesivas de la osificación intramembranosa

ESQUELETO AXIAL

El esqueleto axial está constituido por el cráneo, la columna vertebral, las costillas y el esternón. Se forma a partir de células mesenquimatosas de las crestas neurales y del mesodermo. Algunos de los huesos del esqueleto axial surgen por osificación endocondral y otros por osificación intramembranosa.

Cráneo

Se divide en neurocráneo, que aloja al encéfalo, y viscerocráneo, que brinda protección y sostén a las estructuras contenidas en la cavidad bucal y orofaringe, y a una parte de las vías respiratorias superiores. Entre los diferentes huesos del cráneo, algunos se formarán por osificación endocondral, otros por osificación membranosa y otros presentarán ambos tipos de osificación (**Figura 17-7 y Cuadro 17-1**).

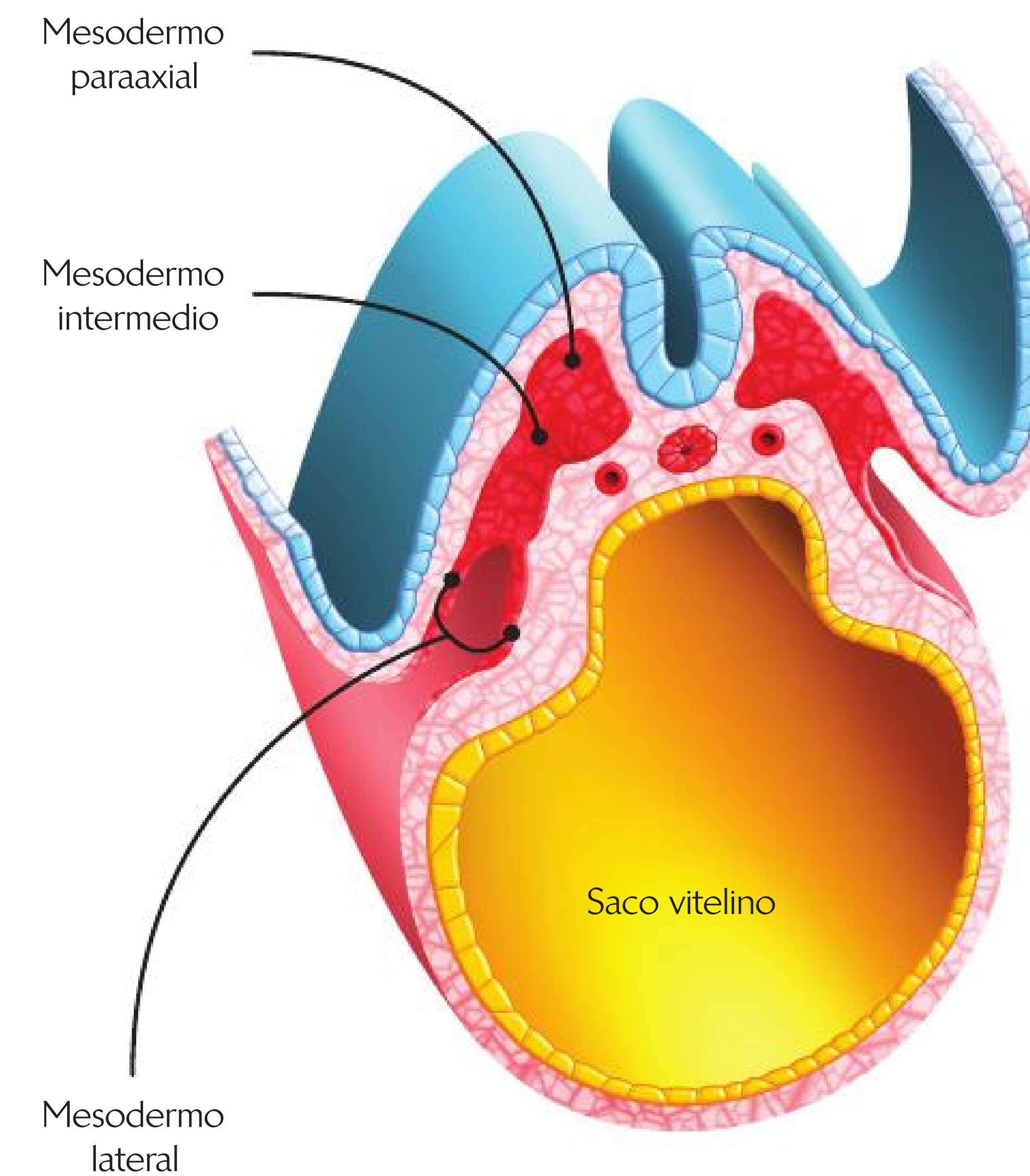


Figura 17-6. Sección transversal del embrión. El mesodermo se ha dividido en paraaxial, intermedio y lateral, y este último se ha delaminado formando dos hojas o láminas: la lámina somática en contacto con el ectodermo, y la lámina visceral en contacto con el endodermo

Neurocráneo

Los huesos del neurocráneo tienen ambos tipos de osificación. La mayoría de los huesos de la base del cráneo y algunos de la bóveda craneal, como el esfenoides y el etmoides, se formarán exclusivamente por osificación endocondral, conformando el llamado *condrocráneo*. Otros huesos, como el frontal y los parietales, se desarrollarán por osificación membranosa. Finalmente, algunos huesos, como el occipital y los temporales, tendrán ambos tipos de osificación (**Cuadro 17-1**).

Los huesos del neurocráneo en el recién nacido están separados por áreas de tejido conjuntivo llamadas *suturas* y *fontanelas* (**Figura 17-8**). Estas estructuras tendrán un papel muy importante al nacimiento, cuando la cabeza es expulsada a través del canal de parto, y después de este, al permitir la expansión de la cavidad craneal como consecuencia del crecimiento del encéfalo en los primeros años de vida. Al nacimiento, las fontanelas más evidentes son la anterior o bregma, de forma romboidal, que mide 2.5-4 cm, la cual se cerrará entre los 7 y 19 meses después del nacimiento, y la posterior o lambda, de forma triangular, que mide menos de 0.5 cm y la cual puede estar cerrada o hacerlo en la etapa neonatal (**Figura 17-8**). La exploración clínica de las fontanelas permite al médico integrar cuadros clinicopatológicos en el

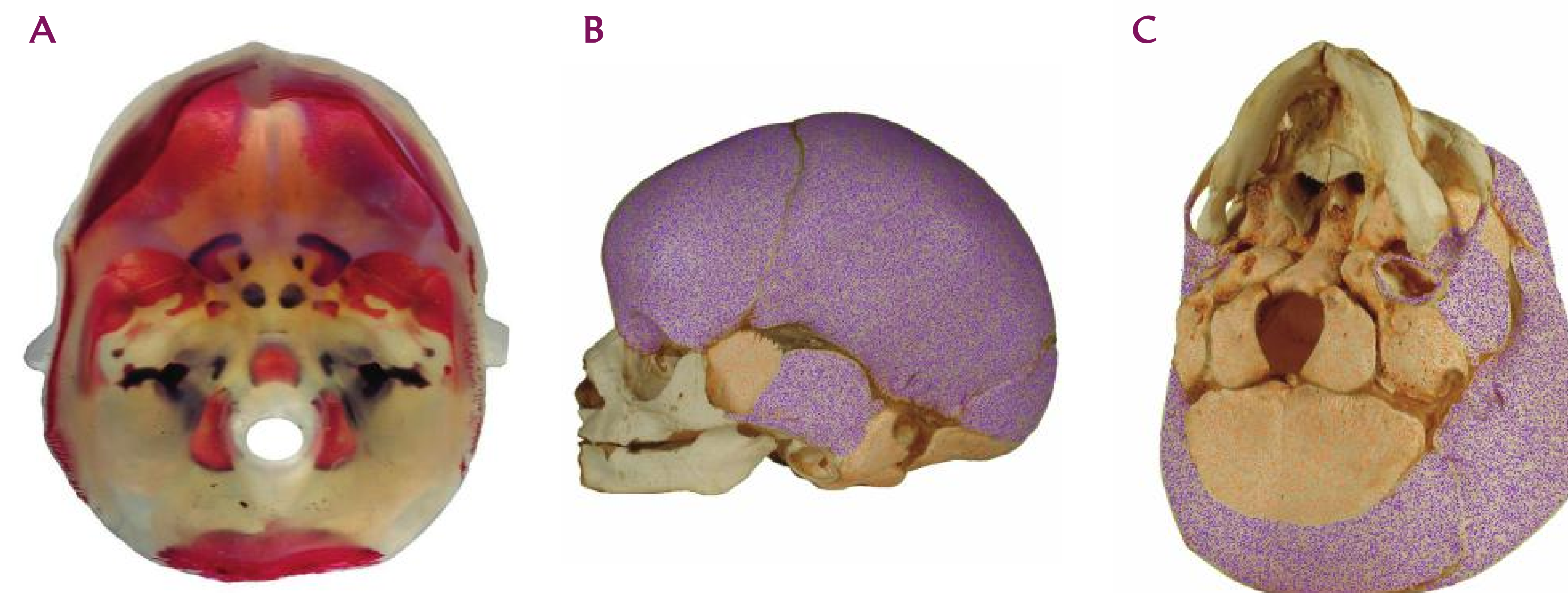


Figura 17-7. Huesos del neurocráneo. **A.** Base de cráneo de un feto de 28 semanas transparentado y teñido con rojo de alizarina. Vista superior. Obsérvense los cartílagos que participan en la formación del esfenoides, temporal y occipital, y los huesos que están teniendo osificación intramembranosa. **B, C.** Cráneo de un feto de término en una vista lateral izquierda ("B") y en una vista oblicua inferior ("C"). Los huesos que tienen osificación intramembranosa se han coloreado en morado (frontal y parietales), y los que presentan osificación endocondral en color naranja (occipital y esfenoides). Nótese la presencia de ambos colores en los huesos que tienen osificación mixta (temporal y occipital)

Cuadro 17-1. Origen de los diferentes huesos del cráneo

	Tipo de osificación	Hueso
NEUROCRÁNEO	Endocondral	• Porción petrosa y mastoides del temporal • Occipital • Esfenoides • Etmoides
	Intramembranosa	• Porción escamosa del temporal • Porción interparietal del occipital • Parietal • Frontal
VISCEROCRÁNEO	Endocondral	**Primer arco faríngeo** • Cartílago de Meckel • Martillo • Yunque **Segundo arco faríngeo** • Cartílago de Reichert • Estribo • Apófisis estiloides
	Intramembranosa	• Maxila • Mandíbula • Nasal • Lagrimal • Palatino • Vómer • Porción escamosa del temporal • Cigomático

recién nacido y el lactante. El hipotiroidismo congénito o *cretinismo* es una alteración caracterizada por la disminución o ausencia de hormonas tiroideas, o por una alteración en su transporte a los tejidos diana (hipotiroidismo periférico). Al nacimiento, la presencia de fontanelas de un tamaño mayor al referido, junto con la ausencia de los núcleos de osificación distal del fémur y proximal de la tibia, sugieren hipotiroidismo congénito. El tamiz neonatal es una prueba de detección precoz que se utiliza para detectar algunos trastornos metabólicos, endocrinos y del sistema hematopoyético en el recién nacido, antes de que estos se manifiesten clínicamente. Lo anterior se realiza con la finalidad de tratarlos oportunamente y así evitar repercusiones irreversibles, por ejemplo, el retraso mental en los niños con hipotiroidismo congénito.

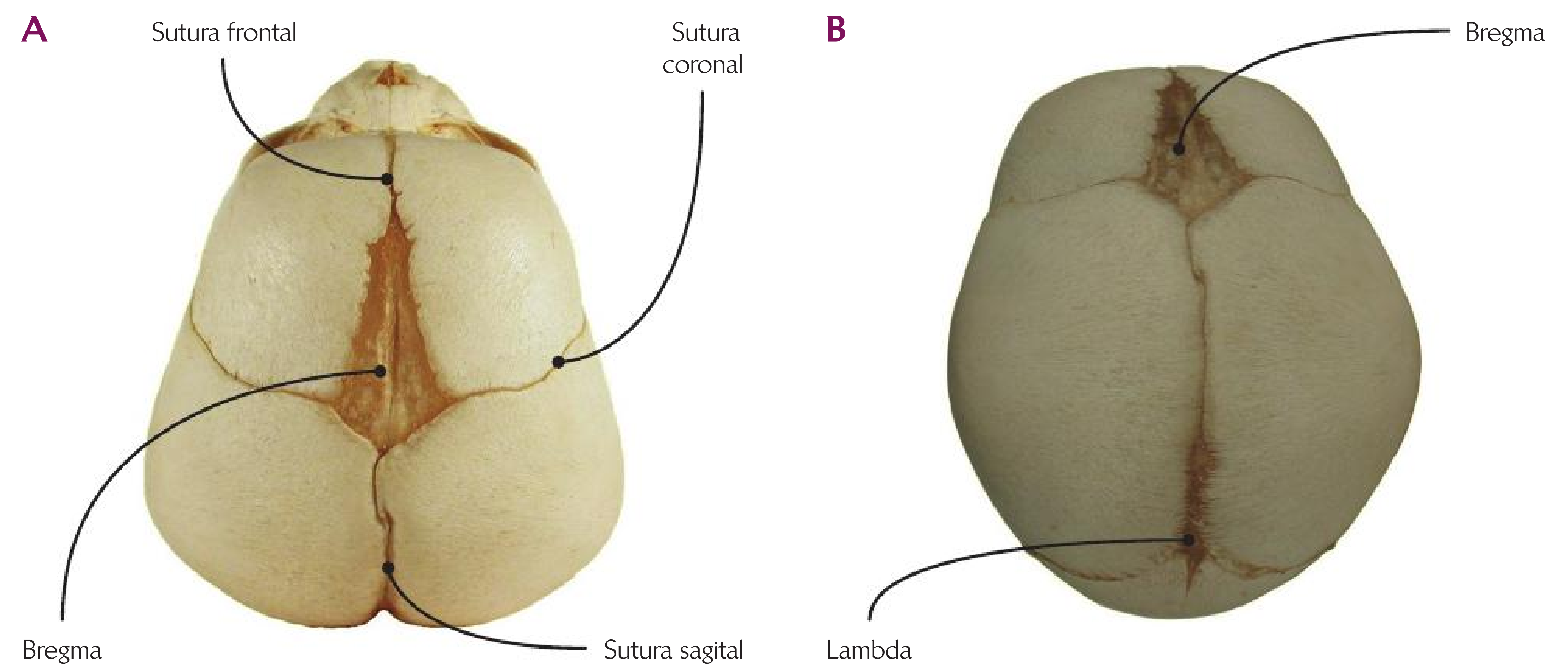


Figura 17-8. Suturas y fontanelas en un cráneo de un recién nacido. **A.** Vista superior. Se puede observar la sutura frontal o metópica, coronal y sagital. También se visualiza la fontanela anterior o bregma, la cual terminará por cerrarse entre los 7 y 19 meses después del nacimiento. **B.** El mismo cráneo en otra posición para mostrar la fontanela posterior o lambda, la cual puede estar cerrada al nacimiento

Viscerocráneo

El viscerocráneo cartilaginoso se origina principalmente del mesénquima derivado de las células de la cresta neural del primero y segundo arcos faríngeos (**Figura 17-9 y Cuadro 17-1**). Del primer arco faríngeo se formarán los cartílagos de dos de los huesecillos del oído: martillo y yunque, mientras que del segundo arco surgirán el estribo, el proceso estiloideo del temporal y parte del hueso hioides (astas menores y la parte superior del cuerpo).

El viscerocráneo membranoso se origina también del mesénquima derivado de las crestas neurales, el cual se condensa formando la prominencia maxilar y la prominencia mandibular. De la prominencia maxilar surgirán la porción escamosa del temporal, la maxila y el cigomático, mientras que en la prominencia mandibular el mesénquima se condensará alrededor del cartílago de Meckel para formar la mandíbula.

Columna vertebral

La columna vertebral consta de 33 huesos conocidos como *vértebras*, que se originarán del mesénquima de las somitas a lo largo del eje craneocaudal del embrión. Anatómicamente, las vértebras se denominan de acuerdo con su situación como *cervicales*, *torácicas*, *lumbares*, *sacras* y *coccígeas* (**Figura 17-10**). Esta distinción permite también caracterizarlas como grupos de huesos con morfologías similares. Aun así, dos vértebras en un mismo grupo (p. ej., T1 y T7) tienen características particulares que permiten diferenciarlas ampliamente entre sí y con las de otros grupos.

Típicamente, cada vértebra se compone de un cuerpo y un arco vertebral, que se originarán por la fusión de varios componentes cartilaginosos provenientes de células del esclerotomo de la somita (**Figura 17-10B,C**). En una etapa posterior, estas células adquirirán características mesenquimatosas, terminarán por separarse del resto de la somita y emprenderán una migración hacia la línea media para rodear a la notocorda y conformar con su contraparte la mitad craneal o caudal del cuerpo de una vértebra (mesénquima intersegmentario) (**Figura 17-11**).

Se considera que cada cuerpo vertebral está formado por la contribución de dos pares de somitas contiguas (cuatro somitas en total): las células del esclerotomo de la mitad caudal de un par de somitas más las células del esclerotomo de la mitad cefálica del siguiente par de somitas (**Figura 17-12**), representando la mayor contribución para cada cuerpo vertebral la que da la mitad caudal de la somita más cefálica. La formación de los cuerpos vertebrales implicará la migración de células mesenquimatosas desde el esclerotomo de las somitas hasta el sitio donde se encuentra la notocorda, a la cual terminarán por rodear e incluir. Una vez formado el cuerpo vertebral, la notocorda degenera y desaparece, quedando solo vestigios de ella a nivel de los núcleos pulposos de los discos intervertebrales.

Los arcos vertebrales también se originarán del esclerotomo, pero a diferencia de las células que formarán el cuerpo vertebral, estas comenzarán su migración desde una región más dorsal.

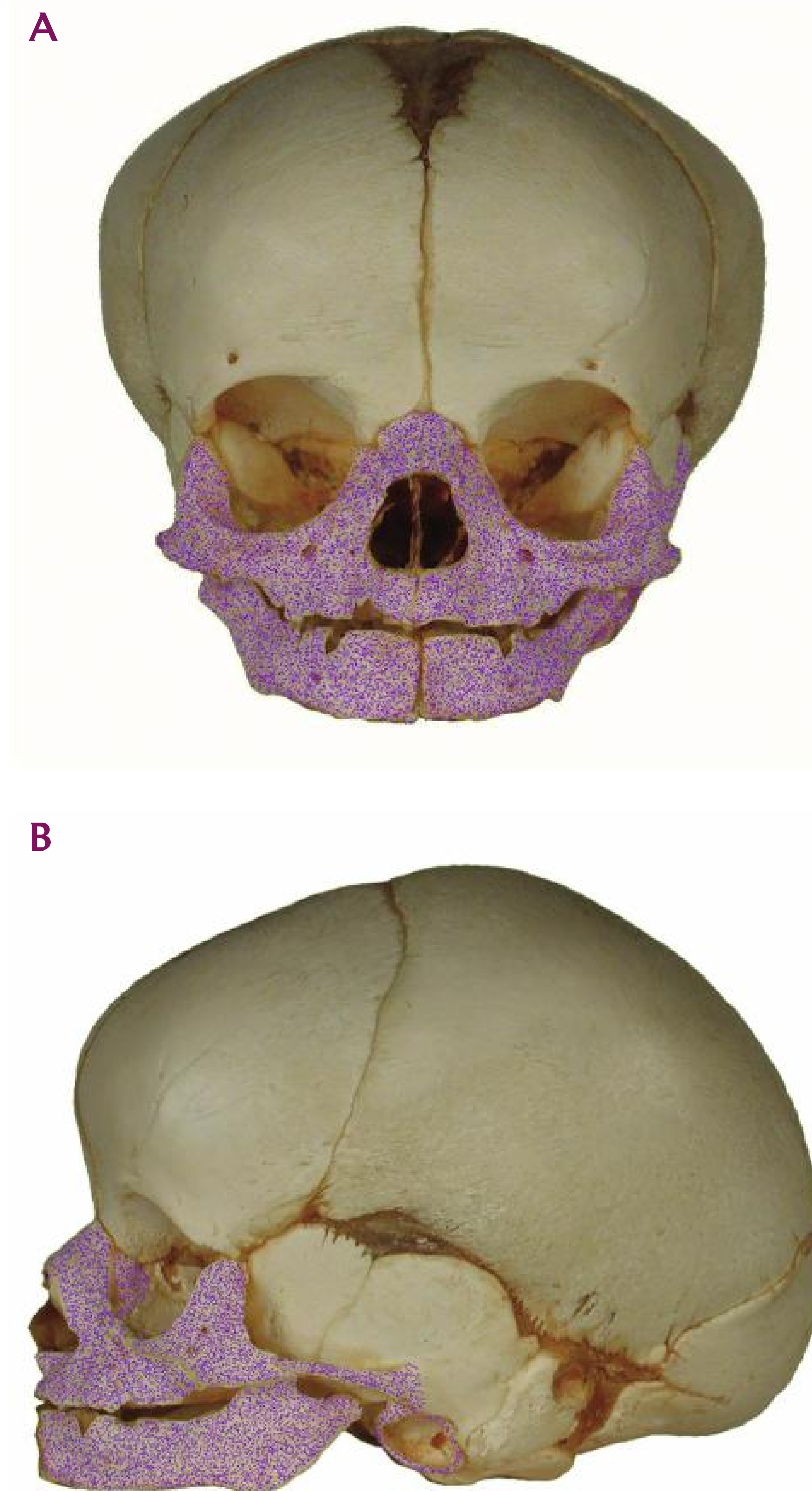


Figura 17-9. Huesos del viscerocráneo de un feto de término. **A.** Vista frontal. **B.** Vista lateral izquierda. Todos los huesos del viscerocráneo tienen osificación intramembranosa y se han coloreado en *morado*

Entre el grupo de vértebras cervicales, las dos primeras (atlas y axis) tienen características peculiares por su morfología, además de que guardan una estrecha interrelación con los huesos de la base del cráneo. Se considera que el atlas carece de cuerpo y el tejido que le daría origen queda confinado a la formación del proceso odontoides del axis, junto con el proatlas (una vértebra transicional) y el cuerpo propiamente del axis, derivado de las somitas cervicales 2 y 3.

Con respecto a las curvaturas que tiene la columna vertebral en conjunto, al nacimiento solo estarán presentes la curvatura torácica y la curvatura sacra. La curvatura cervical comenzará a ser evidente cuando el niño logre sostener la cabeza, alrededor del cuarto mes después del nacimiento. La curvatura lumbar iniciará su formación una vez que el niño se mantenga en bipedestación, y será más notable cuando comience a deambular, alrededor de los 13 meses de edad.

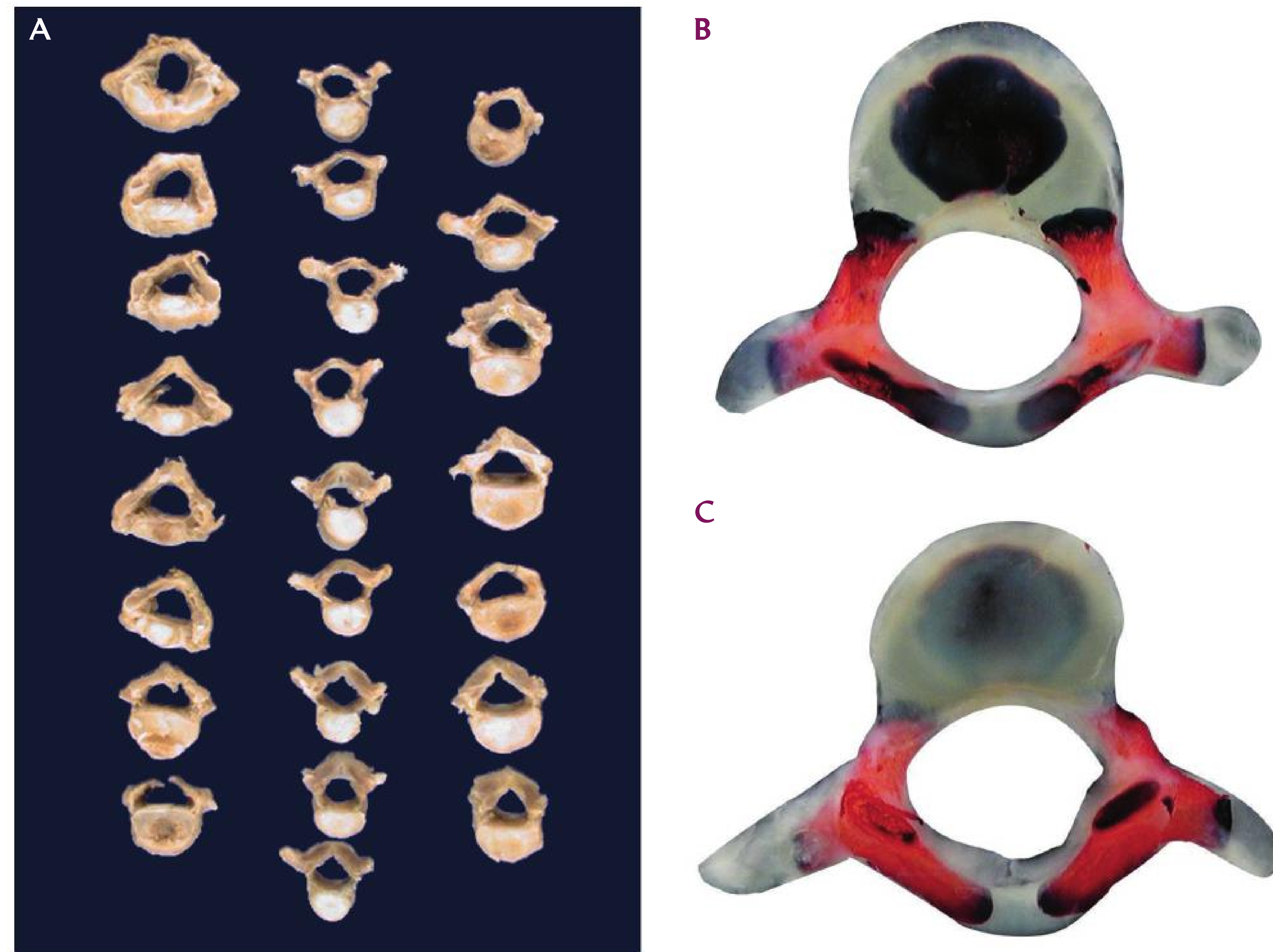


Figura 17-10. Vértebras de un feto de 28 semanas. **A.** Vértebras de C1 a L5, que muestran la diferente morfología que las caracteriza y que se debe a la diferente expresión de los genes *HOX* a lo largo del eje craneocaudal del embrión. **B, C.** Vértebra lumbar de un feto de 34 semanas transparentada y teñida con rojo de alizarina, mostrando sus porciones osificadas y cartilaginosas, así como sus centros de osificación (color oscuro)

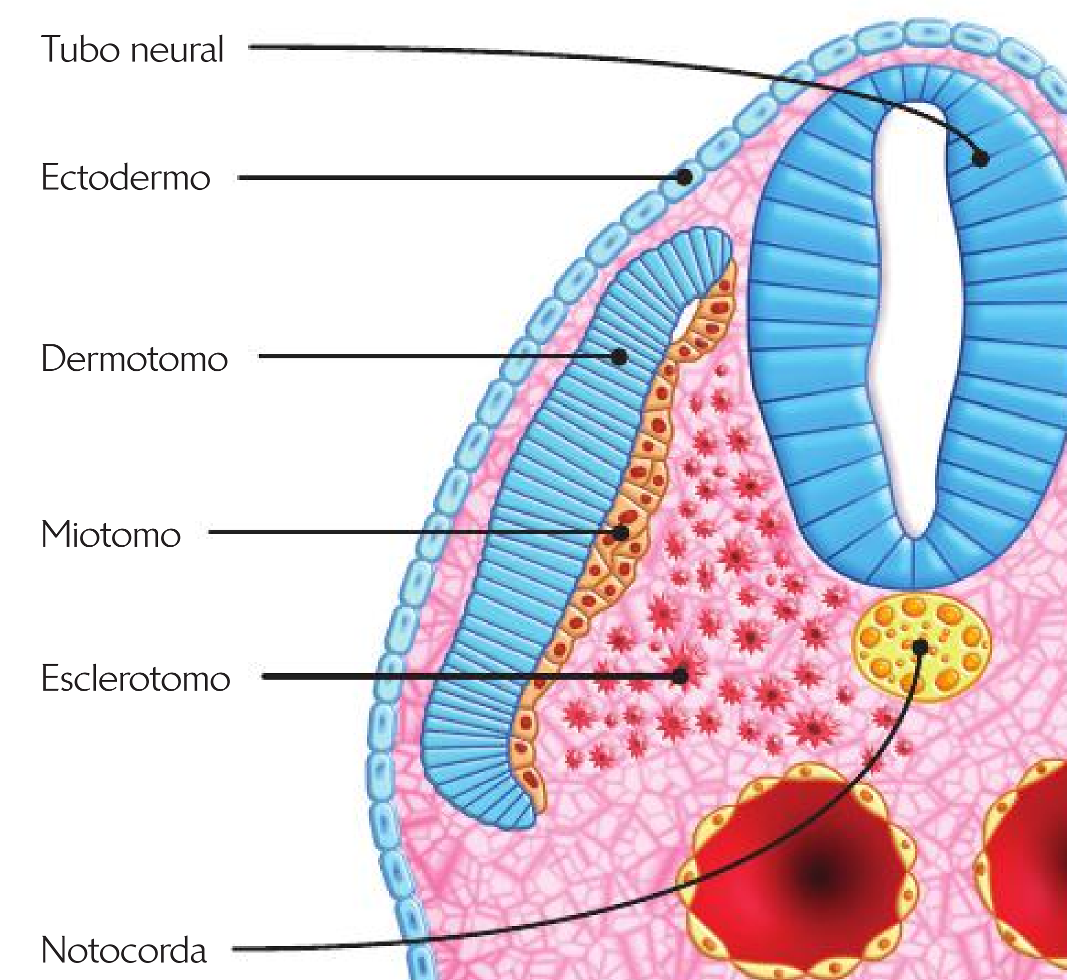


Figura 17-11. Sección transversal del embrión. Se ha disuelto la lámina basal de la somita y las células del esclerotomo se han separado de las del dermomiotomo y han comenzado a migrar en dirección de la notocorda y el tubo neural. Estas células del esclerotomo posteriormente rodearán a la notocorda y al tubo neural para formar el cuerpo vertebral y las láminas vertebrales

Aproximadamente el 5% de las personas muestran variaciones menores en el número o proporciones de las vértebras, como en el síndrome de Klippel-Feil. La falta de formación de los arcos vertebrales a lo largo del eje craneocaudal de la columna vertebral puede originar alteraciones como la espina bífida oculta, una afección que muchas veces se diagnostica como un hallazgo radiológico. Otras malformaciones, como el mielomeningocele, también tienen como característica la falta de arcos vertebrales, condición que propicia la protrusión del tejido nervioso a través del defecto (**Alteraciones del esqueleto**).

Costillas y esternón

Las costillas (12 a cada lado del tórax) se formarán de células mesenquimatosas del esclerotomo, que se condensa lateralmente al cuerpo vertebral a nivel de las vértebras torácicas (**Figura 17-13**). En el período embrionario son cartilaginosas y en el período fetal se osifican; tienen dos discos de crecimiento, uno en cada extremo, que unen a la diáfisis con las epífisis (**Figura 17-13B**). La mayoría de las costillas (primeros siete pares) terminarán por articularse con el esternón a través de los cartílagos costales (costillas verdaderas); otras se articularán

con los cartílagos de la costilla superior (par 8 a 10) y algunas no tendrán articulación anterior (pares 11 y 12) (**Figura 17-1**). Algunos individuos pueden presentar un número mayor de costillas (accesorias) en la región cervical y lumbar, resultando más frecuentes en la última región. Las costillas pueden fusionarse a nivel del sitio en donde se articulan con la columna vertebral y dar la apariencia de un "origen múltiple"; las costillas fusionadas se asocian frecuentemente con hemivértebras (**Alteraciones del esqueleto axial**).

Anatómicamente, el esternón se compone del manubrio, el cuerpo y el proceso xifoideo. Se origina del mesodermo somático de la pared ventral del cuerpo, que forma dos cartílagos separados: las bandas esternales (**Figura 17-14**). Estas bandas migran en dirección ventromedial hasta que se encuentran y fusionan una con la otra en sentido craneocaudal para dar lugar al primordio del cuerpo del esternón. En la línea media, y cefálico a las bandas esternales, surge otro cartílago por condensación del mesénquima, el proesternón, y lateral a este un pequeño cartílago a cada lado, el supraesternón, que en conjunto darán origen al manubrio del esternón. Algunos estudios de morfogénesis indican que, dada la cercanía con otras estructuras en formación, el origen del manubrio podría ser no solo a partir del mesodermo somático, sino también de crestas neurales y somitas. Posterior a la formación del cuerpo y el manubrio del esternón, se constituye el proceso xifoideo por la fusión caudal de las bandas esternales. Después de la fusión de las bandas esternales, el esternón se segmenta dando lugar a las esternovértebras, y en cada una de ellas surgirá un centro de osificación. Durante la etapa fetal aparecerán centros de osificación en el manubrio y en cada una de las esternovértebras, mientras que este proceso de osificación en el apéndice xifoideo no ocurrirá sino hasta la etapa posnatal.

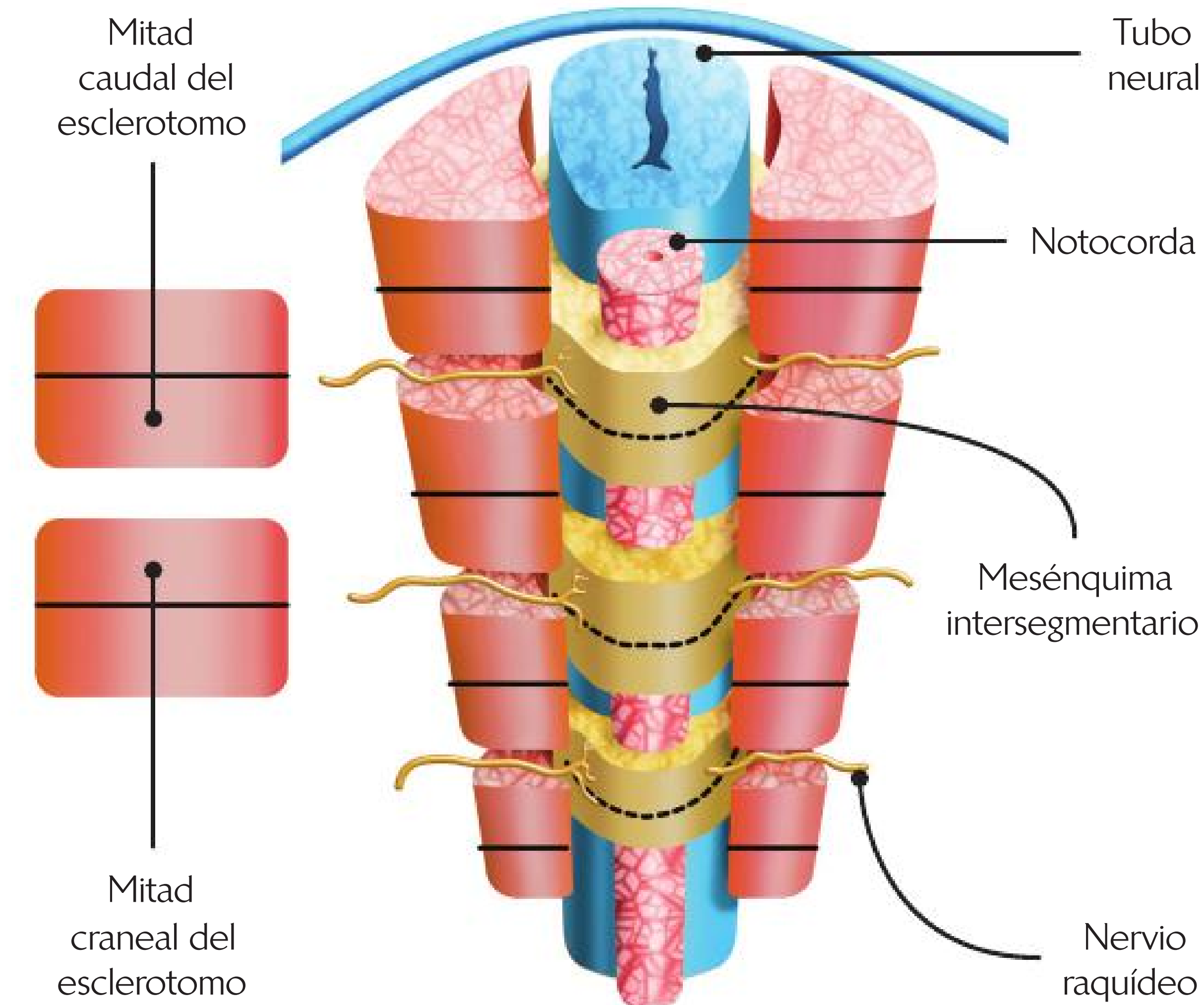


Figura 17-12. Conformación de un cuerpo vertebral. La mitad caudal de un esclerotomo y la mitad craneal de otro subyacente terminarán por formar cada una de las vértebras. En *amarillo* se muestra el mesénquima proveniente del esclerotomo que rodea a la notocorda (en *rosa*), que contribuirá a la estructuración del disco intervertebral; la notocorda constituirá el núcleo pulposo del disco

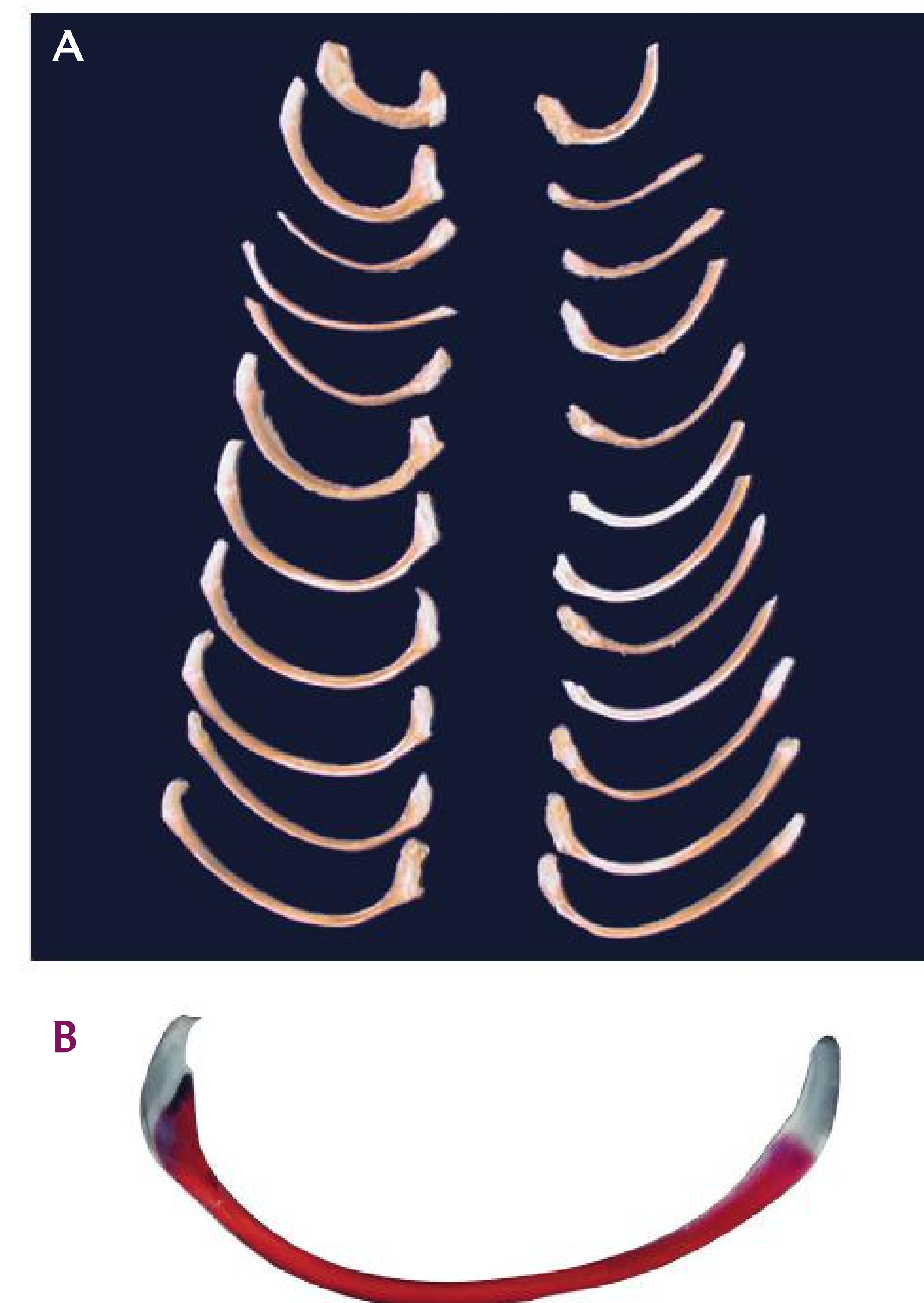


Figura 17-13. Costillas de un feto a las 34 semanas de gestación. A. Costilla de ambos lados. Obsérvese cómo cambia su morfología y tamaño en sentido cefalocaudal. **B.** Una de las últimas costillas transparentada y teñida con rojo de alizarina. Nótese la porción osificada en la diáfisis y los extremos cartilaginosos

ALTERACIONES DEL ESQUELETO AXIAL

Microcefalia

Es una alteración patológica en la que el cráneo es de menor tamaño (perímetro cefálico), como consecuencia de un desarrollo inadecuado del encéfalo. Más del 90% de los casos de microcefalia cursan con retraso mental. Esta enfermedad puede estar presente al nacimiento o desarrollarse después de este (adquirida). Algunas patologías del tubo neural, como el mielomeningocele, pueden cursar con microcefalia secundaria al defecto primario (**Figura 17-15A**).

Macrocefalia

Es un trastorno en el cual el perímetro cefálico está incrementado y puede deberse, entre otras causas, a una elevada presión intracraneal por falla en la circulación normal del líquido cefalorraquídeo o por un aumento del volumen de la masa encefálica.

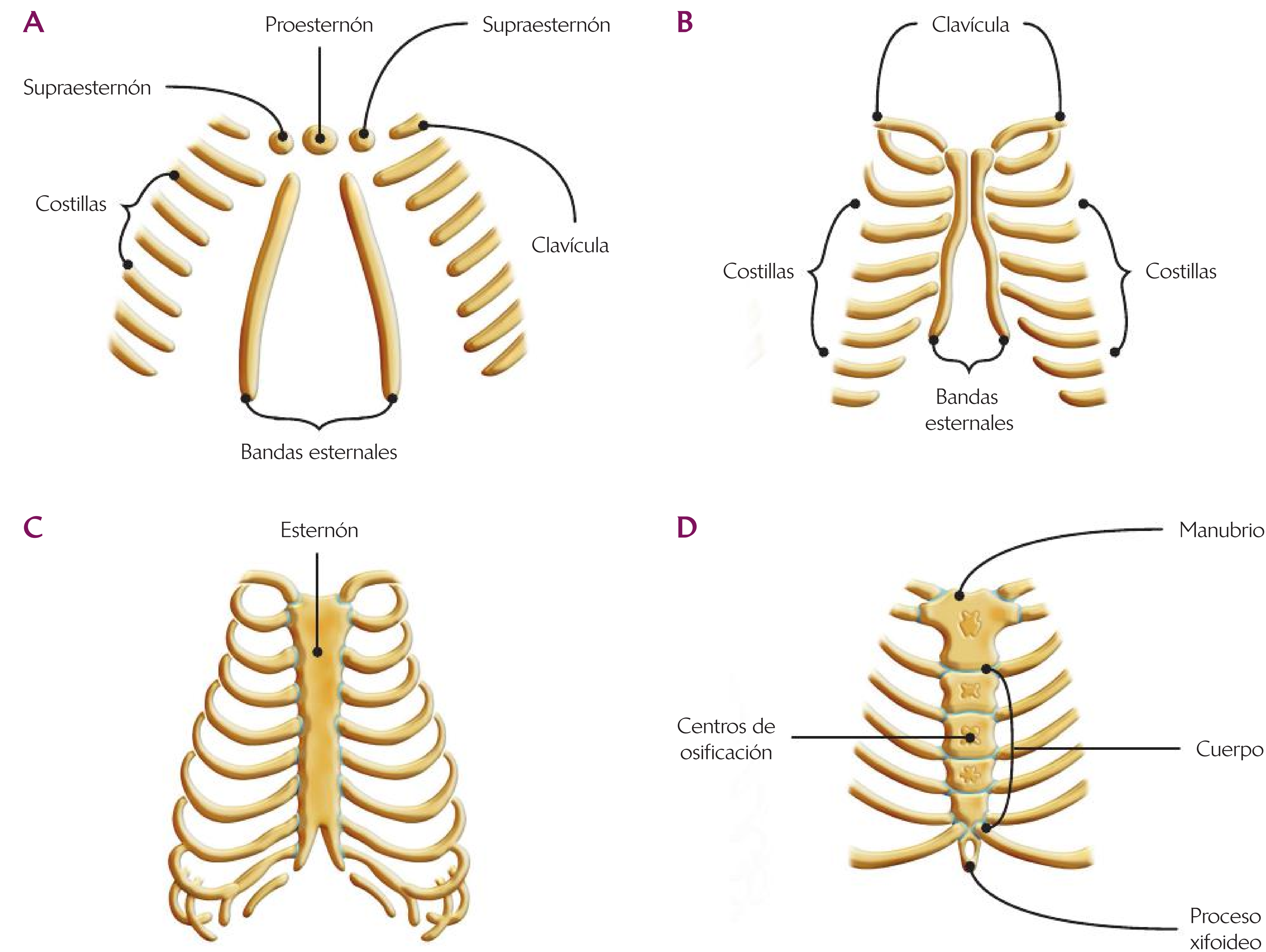


Figura 17-14. Representación esquemática de la formación del esternón. **A.** Moldes cartilaginosos de las bandas esternales, el proesternón, el supraesternón y las costillas. **B.** Las bandas esternales se han encontrado en la línea media y comienzan su fusión, la cual progresará en sentido caudal. **C.** Las bandas esternales se han fusionado casi en toda su extensión, solo permaneciendo sin unirse su extremo caudal (futuro proceso xifoideo). **D.** Esternón totalmente formado con sus centros de osificación a nivel de las esternovértebras

Craneosquisis

La craneosquisis incluye a un grupo de alteraciones que se caracterizan por la falta de componentes óseos que conforman la bóveda craneal. La falta de tejido óseo puede ser parcial y relacionarse con la salida de tejido encefálico a través del defecto (encefalocele), o con meninges y tejido encefálico (meningoencefalocele) (**Figura 17-15A**). La ausencia total de bóveda craneal se denomina *acránea*, y en esta el desarrollo del encéfalo puede ser parcial o nulo, como en la anencefalia (**Figura 17-15B,C**). La falta de huesos del neurocráneo lleva a que la masa encefálica quede expuesta al líquido amniótico, ocasionando con ello lesión del tejido nervioso. La anencefalia es una malformación congénita incompatible con la vida. La gravedad de las otras malformaciones dependerá de la extensión de la lesión ósea y algunas son susceptibles de tratamiento quirúrgico.

Craneosinostosis

Es un conjunto de alteraciones que se caracterizan por un cierre prematuro de las suturas craneales (osificación prematura). Dependiendo de la sutura implicada, el cráneo presentará una conformación particular. El cierre temprano de la sutura sagital imposibilita que el cráneo crezca transversalmente y se alarga en su eje anteroposterior produciendo escafocefalia, que da como resultado un cráneo que asemeja a un barco volcado; la escafocefalia da cuenta de más del 50% de los casos de craneosinostosis (**Figura 17-16B**). El cierre bilateral prematuro de la sutura coronal originará braquicefalia, que se caracteriza por un cráneo corto y ancho (**Figura 17-16C**). Cuando solo un lado de la sutura coronal se ve involucrado, se formará un cráneo asimétrico o plagiocefalia, que puede asociarse con diversas dismorfias de la cara (**Figura 17-16D**). La trigonocefalia tiene lugar por un cierre prematuro de la sutura frontal (metópica); la frente es angosta y prominente con forma triangular; los niños con trigonocefalia presentan hipertelorismo. Cuando todas las suturas se cierran de manera prematura, se desarrollará una alteración denominada *oxicefalia*, la cual tiene dos formas de presentación: simétrica y asimétrica. Las mutaciones en el receptor del factor de crecimiento de los fibroblastos 1 y 2 (*FGFR1* y *FGFR2*) se han relacionado con algunas variantes de craneosinostosis.

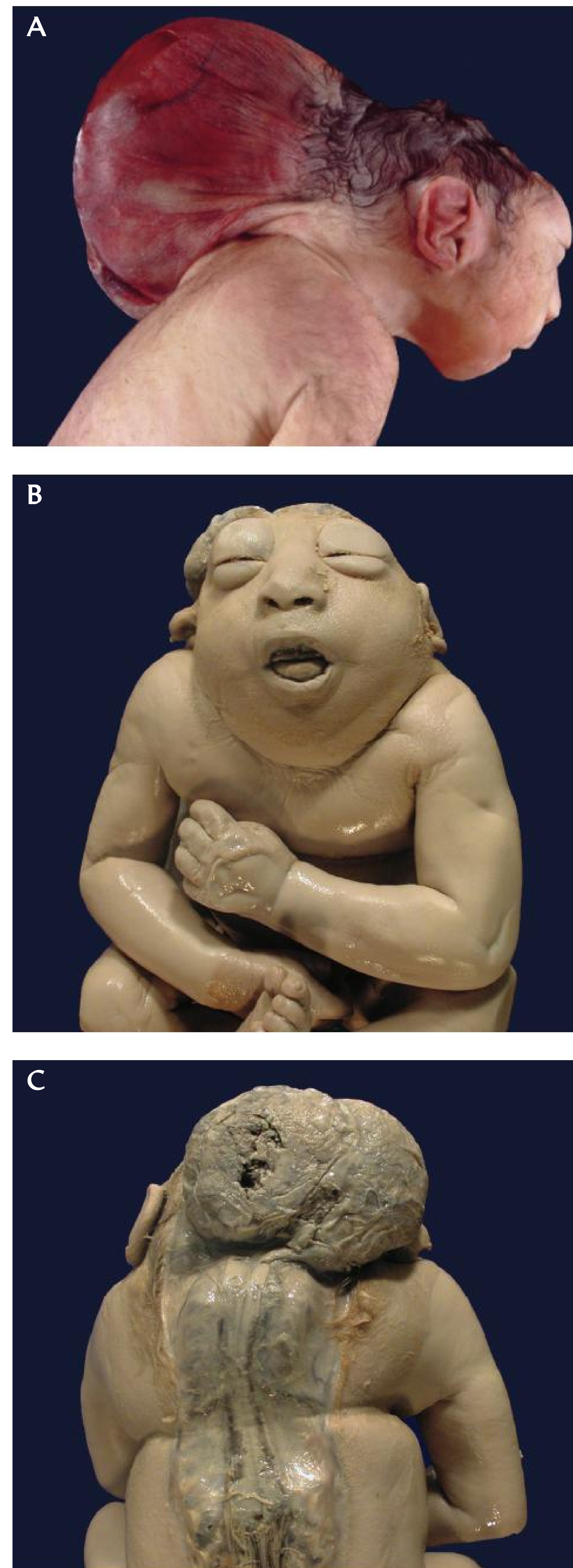


Figura 17-15. Fetos humanos con craneosquisis. **A.** Feto de 25 semanas del sexo masculino con meningoencefalocele occipital; nótese la microcefalia que produce el defecto principal. **B, C.** Feto de 34 semanas del sexo femenino con anencefalia y craneorraquisquisis

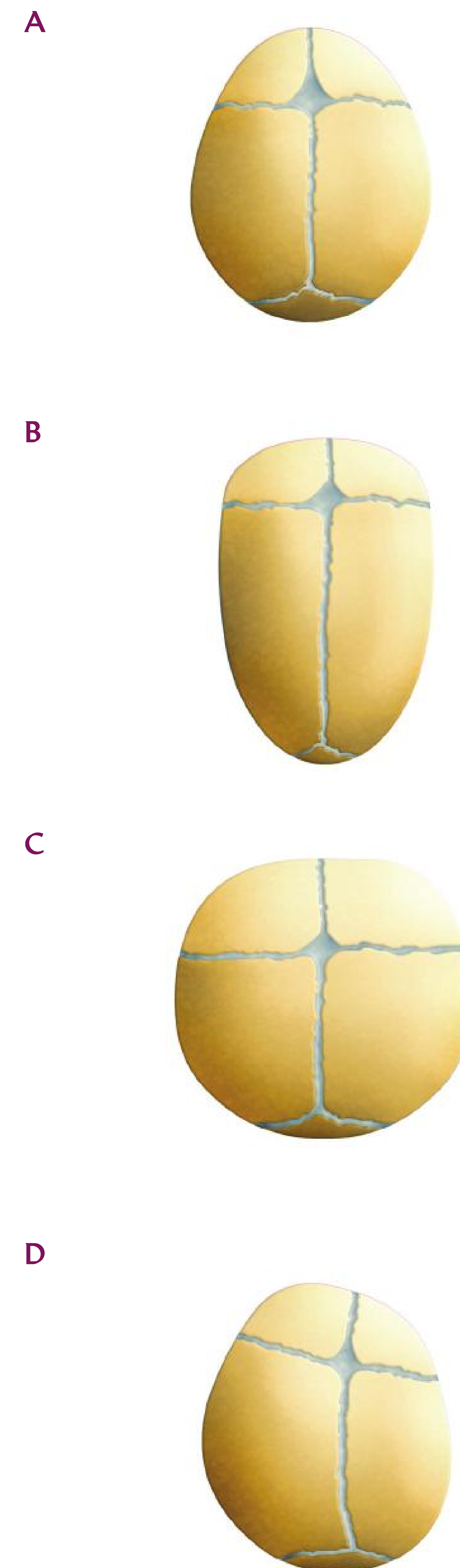


Figura 17-16. Craneosinostosis. Representación esquemática del cráneo de un niño visto desde arriba. **A.** Cráneo normal con sus suturas y su bregma aún abiertos. **B.** Escafocefalia producida por el cierre prematuro de la sutura sagital. **C.** Braquicefalia causada por el cierre de la sutura coronal. **D.** Plagiocefalia provocada por el cierre de la sutura coronal del lado derecho

Síndrome de Klippel-Feil (brevicolis)

Es una alteración caracterizada por la fusión congénita de dos o más vértebras cervicales. Los pacientes con este síndrome presentan implantación baja de cabello y un cuello corto con limitaciones en su movimiento. La etiología de esta malformación es desconocida y se considera multifactorial. Una hipótesis sugiere que la fusión de las vértebras es consecuencia de una falla en la segmentación del esclerotomo de las somitas que conformarán los cuerpos vertebrales.

Hemivértebra

Se debe a una falla en la aparición de los centros de condrificación en la mitad de la vértebra. Se asocia con escoliosis infantil, una alteración caracterizada por la desviación de la columna vertebral en su eje longitudinal (**Figura 17-17**).

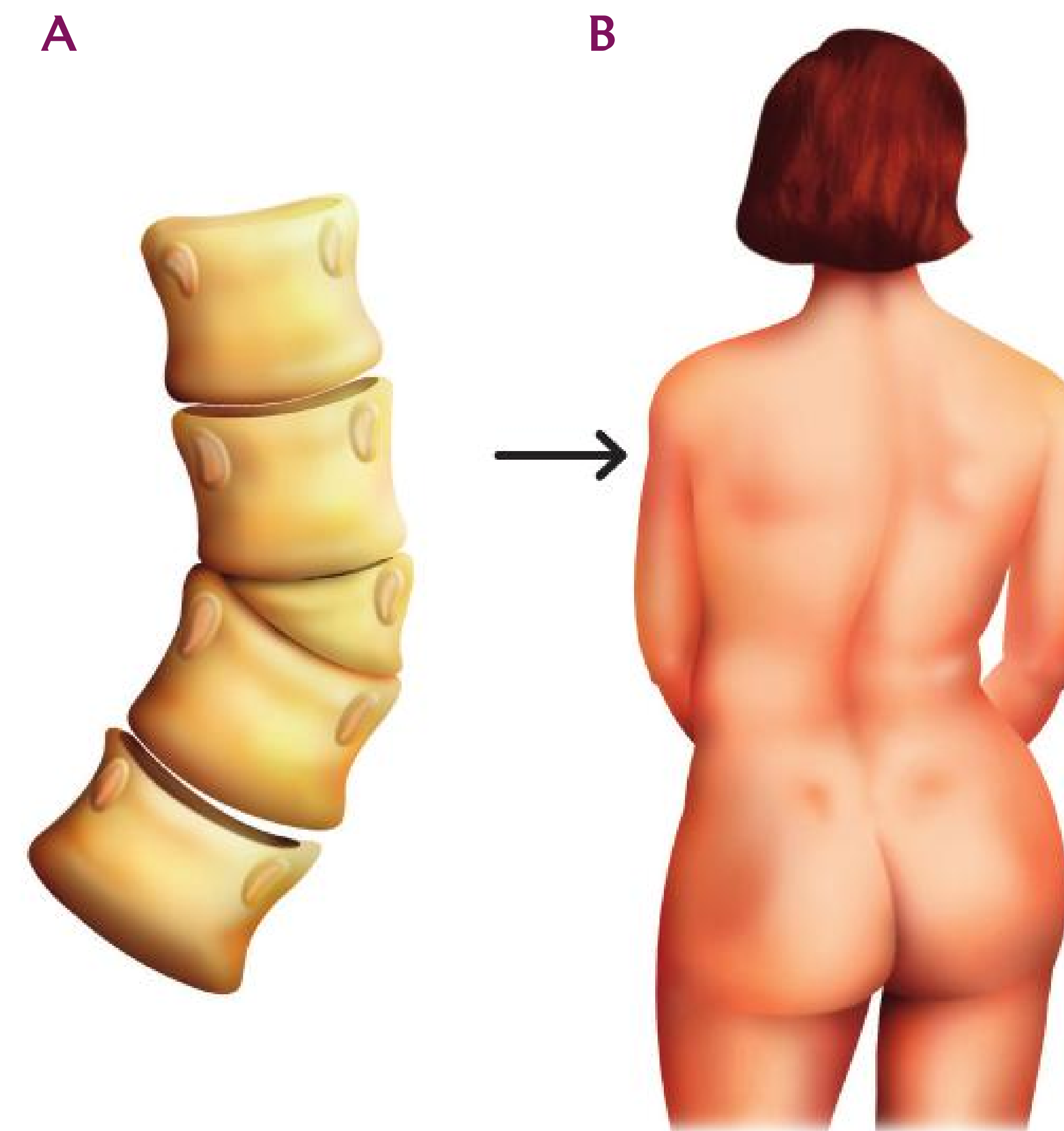


Figura 17-17. Representación esquemática de una hemivértebra. **A.** Segmento de la columna vertebral. Vista anterior. Obsérvese que la tercera de las vértebras representadas solo tiene su mitad izquierda, faltando el lado derecho, lo que produce una curvatura anómala de la columna a ese nivel. **B.** Escoliosis causada por la presencia de una hemivértebra; nótese la conformación anormal de la región dorsolumbar producida por la curvatura anómala de la columna vertebral

Espina bífida

Comprende un grupo de malformaciones congénitas que tienen como característica principal la ausencia de arcos vertebrales en un segmento de la columna vertebral. El mielomeningocele representa más del 90% de los casos de espina bífida y se caracteriza por la salida de meninges y tejido nervioso a través de un defecto en la columna vertebral. Puede ubicarse prácticamente en cualquier región de la columna vertebral; sin embargo, es más frecuente encontrarlo en la región lumbosacra (**Figura 17-18**). Su etiología es multifactorial y se le han asociado factores de riesgo, como deficiencia de ácido fólico en el período periconcepcional, ingesta de anticonvulsivos por la madre, hipertermia materna y exposición a plaguicidas, entre otros. Algunos casos de espina bífida se caracterizan por la falta de arcos vertebrales en una región de la columna vertebral, pero sin salida de tejido nervioso a través del defecto. A esta condición se le conoce como "espina bífida oculta", y la mayoría de las veces puede pasar desapercibida y diagnosticarse durante un estudio radiológico de la columna vertebral que se solicita por indicaciones médicas no relacionadas con la malformación en sí. Algunos pacientes con espina bífida oculta pueden presentar un área de hiperpigmentación con un mechón de vello en la piel suprayacente al defecto (**Figura 17-18B**). El término *raquisquisis* se utiliza para describir a un conjunto de malformaciones congénitas en las que existe algún tipo de disrafia (falta de unión de dos estructuras en la línea media) en estructuras que se ubican en el eje axial. En general, las raquisquisis se originan por fallas en la fusión de los pliegues neurales (cierre del tubo neural).

Pectus excavatum

Se considera la malformación congénita más frecuente de la pared torácica (75%). En los casos graves puede ocasionar compresión de los órganos torácicos, dificultad ventilatoria, infecciones respiratorias frecuentes y dolor torácico. Esta alteración se asocia con otros defectos del sistema muscular y esquelético, como la escoliosis. Hay hipótesis que sugieren que esta afección puede deberse a factores intrínsecos del desarrollo de las estructuras fetales, como un sobrecrecimiento de las costillas, o extrínsecos, como un incremento anómalo de la presión intrauterina con repercusiones sobre la cavidad torácica.

Hiperpituitarismo congénito

En esta entidad existe una hiperfunción congénita de la adenohipófisis, con producción excesiva de la hormona de crecimiento; puede originar acromegalia y gigantismo. La acromegalia se caracteriza por un crecimiento desproporcionado de los huesos, tejidos blandos y vísceras, y ocurre cuando los núcleos de crecimiento de los huesos se han cerrado. El gigantismo aparece antes de que se cierren los núcleos de crecimiento, por lo que el crecimiento exagerado es más proporcionado en comparación con la acromegalia.

Acondroplasia

Es una alteración que se transmite con un patrón autosómico dominante. Su frecuencia se calcula en 1 por cada 26 000 recién

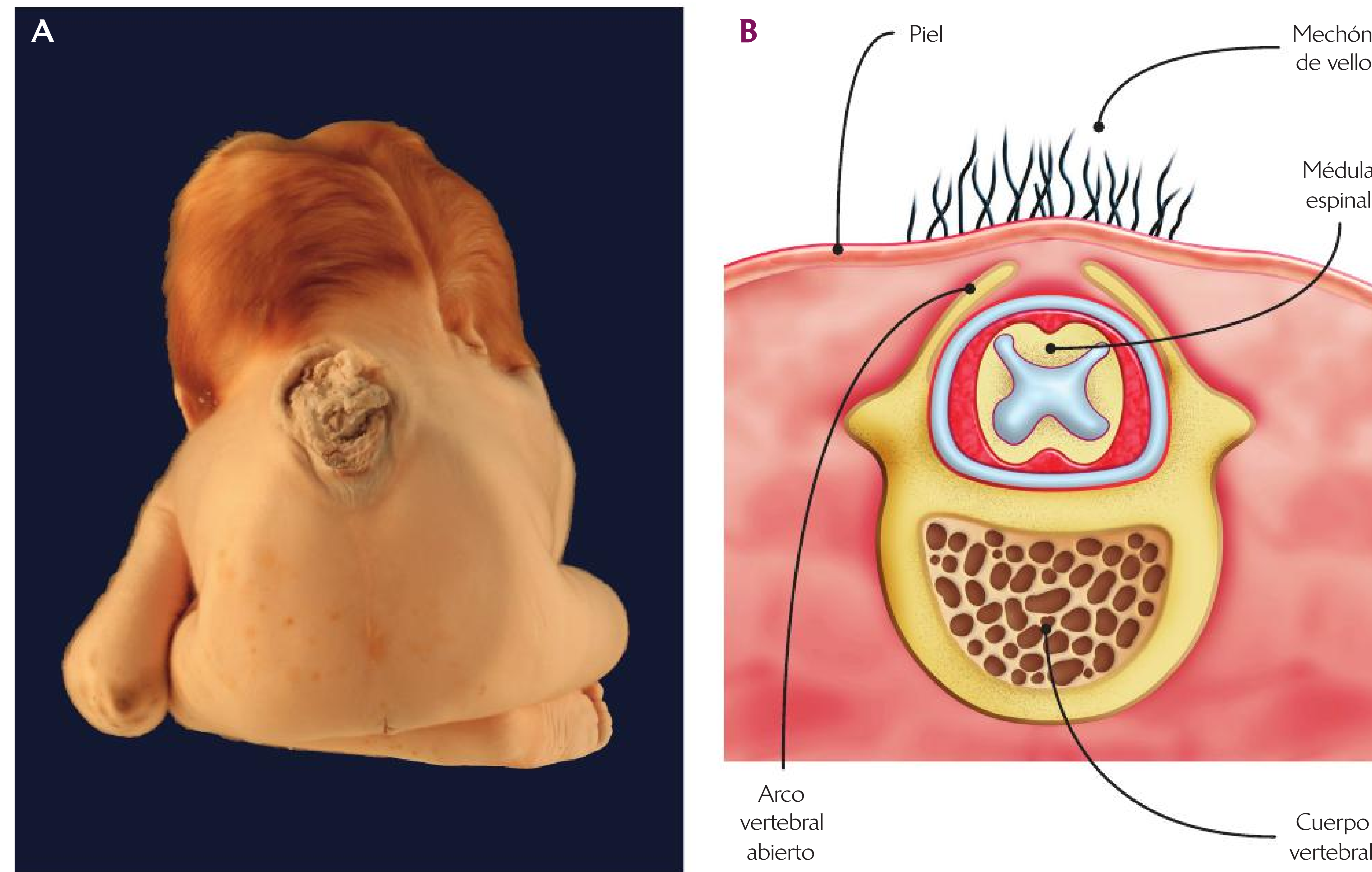


Figura 17-18. Feto humano con mielomeningocele. A. Vista posterior de un feto de 32 semanas de gestación con mielomeningocele a nivel toracolumbar. B. Representación esquemática de una espina bífida oculta en un corte transversal, la cual muestra la falta de formación del arco vertebral y cómo el defecto queda cubierto por la piel y una mata de pelo en esa zona

nacidos vivos; se considera que la edad paterna avanzada es un factor de riesgo para esta enfermedad. En más del 90% de los casos su origen es una mutación *de novo* y el gen responsable se localiza en 4p16.3, que codifica para el receptor del factor de crecimiento de los fibroblastos 3 (FGFR3). Las características clínicas de estos pacientes son talla baja desproporcionada, frente prominente, puente nasal deprimido, hiperlordosis lumbar y manos cortas en forma de tridente (**Figura 17-19A**). Otras mutaciones en el gen que codifica para FGFR3 se relacionan con **displasia tanatofórica**, un tipo de enanismo grave (**Figura 17-19B,C**), e hipoacondroplasia, que se asemeja clínicamente a la acondroplasia pero con manifestaciones menos acentuadas.

ESQUELETO APENDICULAR

El esqueleto apendicular está constituido por la cintura escapular, los huesos de los miembros superiores, la cintura pélvica y los huesos de los miembros inferiores. Casi todos los elementos del esqueleto apendicular se forman a partir de células mesenquimatosas que migran a partir del mesodermo lateral, y todos lo hacen por osificación endocondral.

El esqueleto apendicular comprende los huesos de la cintura escapular, la cintura pélvica y los miembros, que se originarán del mesénquima de la hoja somática del mesodermo lateral (**Figura 17-6**). Con excepción de las clavículas, que se desarrollan por osificación intramembranosa, los demás huesos se forman por osificación endocondral. Los moldes cartilaginosos de los miembros aparecen en sentido proximodistal, y su diferenciación dependerá de la interacción entre las células mesenquimatosas y la cresta ectodérmica apical (**Capítulo 19**). El esqueleto apendicular está integrado por huesos y articulaciones, y alrededor de ellos se organizan todos los tejidos blandos que constituyen los miembros. El esqueleto apendicular es el encargado de dar soporte e inserción a los músculos y tendones responsables de dar movimiento a los miembros, y está compuesto por diferentes huesos en cada segmento del miembro y que son equivalentes en los superiores y los inferiores. El esqueleto apendicular es el primero de los tejidos de los miembros en mostrar signos de diferenciación.

Huesos

La primera manifestación del esqueleto óseo ocurre al final de la cuarta semana, en la que se observa una condensación de células mesenquimatosas en el centro de la parte proximal de la yema del miembro, formando un molde de precartílago (**Figura 17-20A**). Aparentemente, el ectodermo del vértice del miembro es el responsable de que el mesénquima subyacente no se diferencie en cartílago; estos moldes cartilaginosos pueden observarse ya en la quinta semana (**Figura 17-20B**).

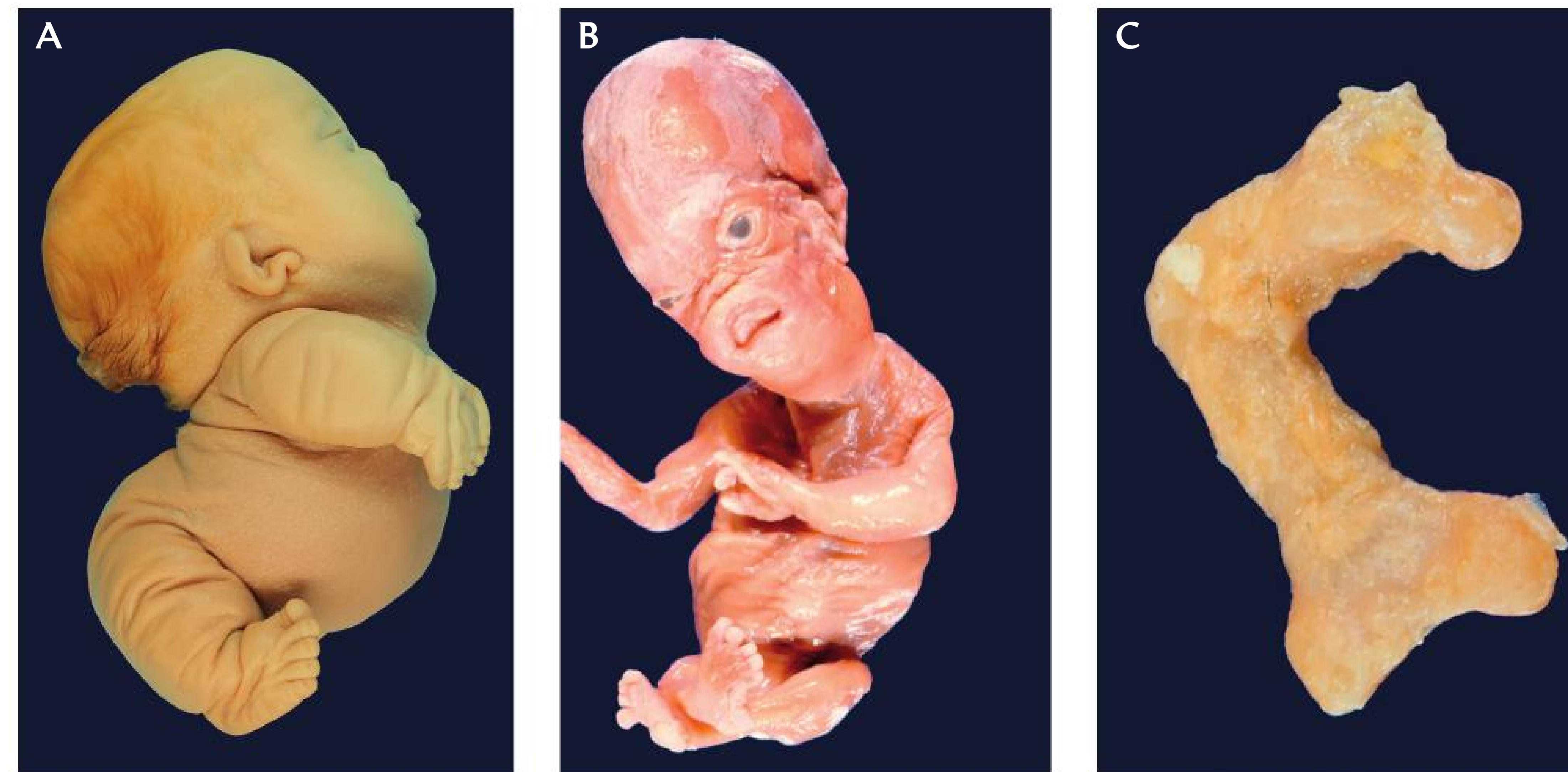


Figura 17-19. Fetos humanos con acondroplasia y displasia tanatofórica. **A.** Feto del sexo masculino de 30 semanas con acondroplasia; nótense el acortamiento de miembros y la desproporción cefalocorporal (se agradece a la Dra. Jessica González Fernández de la Universidad de Costa Rica por habernos permitido fotografiar este feto que forma parte de su acervo de material biológico). **B, C.** Feto del sexo masculino de 14 semanas con displasia tanatofórica; obsérvense sus alteraciones craneofaciales y en **C** la peculiar morfología del fémur en forma de "auricular telefónico"

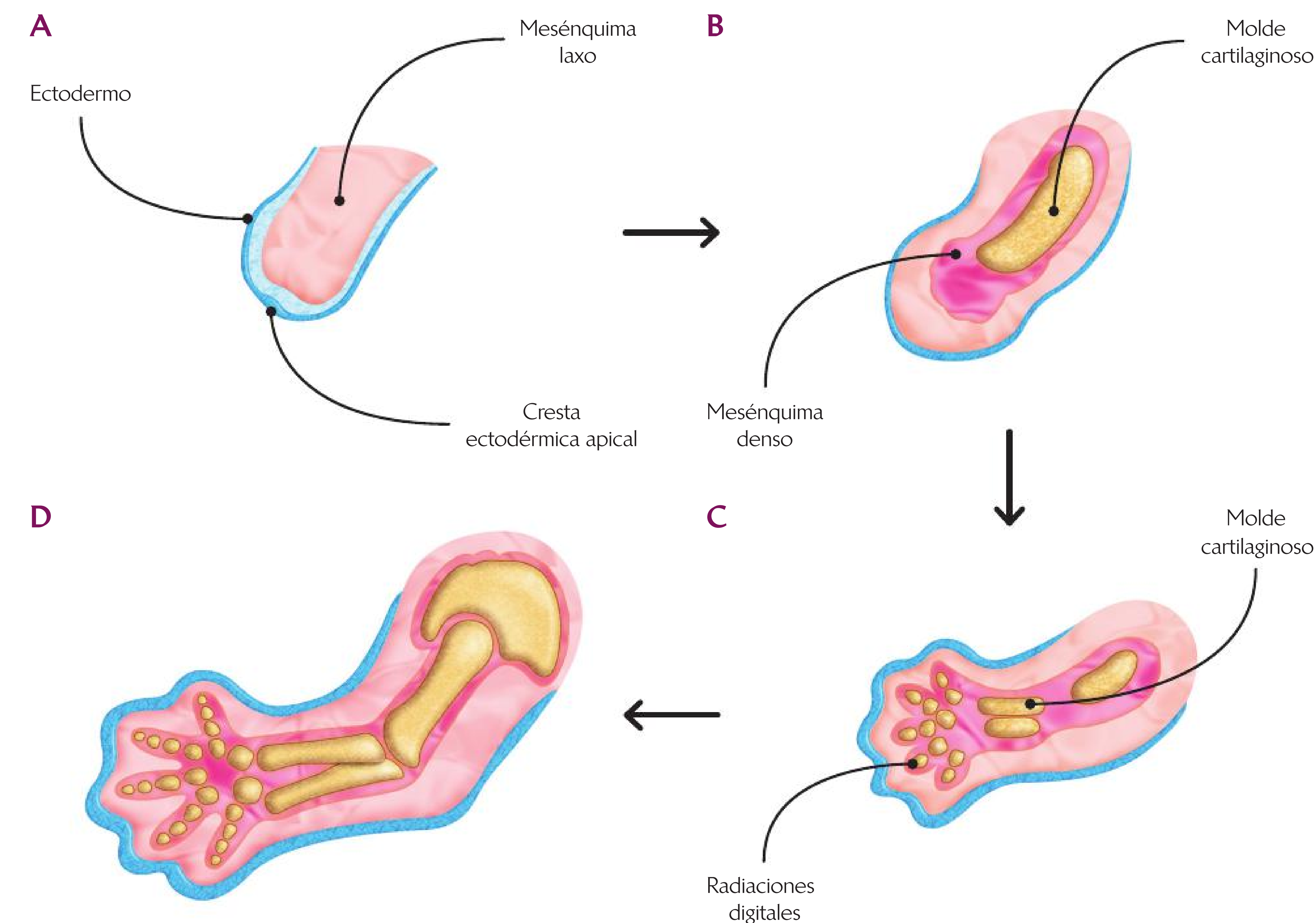


Figura 17-20. Desarrollo del esqueleto de los miembros. **A.** Etapa de brote o yema del miembro al final de la cuarta semana que muestra la condensación de mesénquima por debajo del ectodermo. **B.** Etapa de pala o remo del miembro durante la sexta semana, en la que se ha formado ya un molde cartilaginoso rodeado de un mesénquima denso. **C.** Séptima semana, en la que se ha incrementado el número de moldes cartilaginosos en cada uno de los segmentos del miembro. **D.** Octava semana, donde se observan los cartílagos que darán origen a los diferentes huesos del miembro

En la sexta semana, los moldes cartilaginosos se condrifican para formar moldes de cartílago hialino (**Figura 17-20C**). Hacia la octava semana comienza la osificación de los huesos largos a partir de centros de osificación primarios que aparecen cerca del centro del futuro cuerpo del hueso o diáfisis (**Figura 17-20D**). Luego hacen presencia los centros de osificación secundarios, de los cuales el primero en surgir es el de la rodilla, y esto ocurre ya en la etapa fetal tardía. En los huesos largos, estos centros de osificación secundaria se encuentran en las epífisis de los huesos y la mayoría de ellos aparecen hasta la vida posnatal. Mientras no se osifiquen y se unan los centros primarios y secundarios, queda entre ellos una banda de cartílago activo, la placa o disco de crecimiento, la cual finalmente es sustituida por hueso cuando este deja de crecer.

La edad ósea permite conocer el grado de madurez biológica y fisiológica de un niño. Se basa en la comparación entre los centros de osificación con "un estándar para la edad"; las radiografías de un paciente, en general de la mano y muñeca, se confrontan con las de una muestra promedio de niños sanos. Dependiendo del grupo de edad, se seleccionan los centros de osificación que mejor caracterizan la edad ósea.

Articulaciones

Son las uniones entre dos o más huesos y se clasifican en fibrosas, cartilaginosas y sinoviales. Las articulaciones se producen por la división transversal de los moldes cartilaginosos y no por aposición de dos elementos cartilaginosos separados.

Su primera manifestación es la aparición de cúmulos densos de células mesenquimatosas dispuestas transversalmente en los moldes cartilaginosos, en una región llamada *interzona* (**Figura 17-21**). La interzona estará estructurada por dos capas exteriores y una zona intermedia. La condensación viene seguida de la muerte celular fisiológica en las células centrales, que se llenarán de vacuolas para finalmente desaparecer y formar así la cavidad articular. Dependiendo del tipo de articulación que surja, las células de la interzona se diferenciarán en tejido fibroso (articulaciones fibrosas) o cartílago hialino y fibrocartílago (articulaciones cartilaginosas). La formación de las articulaciones sinoviales es más compleja, y en ellas las células mesenquimatosas darán lugar a la cápsula articular y a los ligamentos relacionados en la parte externa, y a los cartílagos articulares y la membrana sinovial (que produce el líquido sinovial) en la interna. La cavidad sinovial (articular) que caracteriza a estas articulaciones estará dada por la desaparición de las células mesenquimatosas en la zona intermedia. Los mecanismos moleculares que participan en el desarrollo de las articulaciones son poco conocidos.

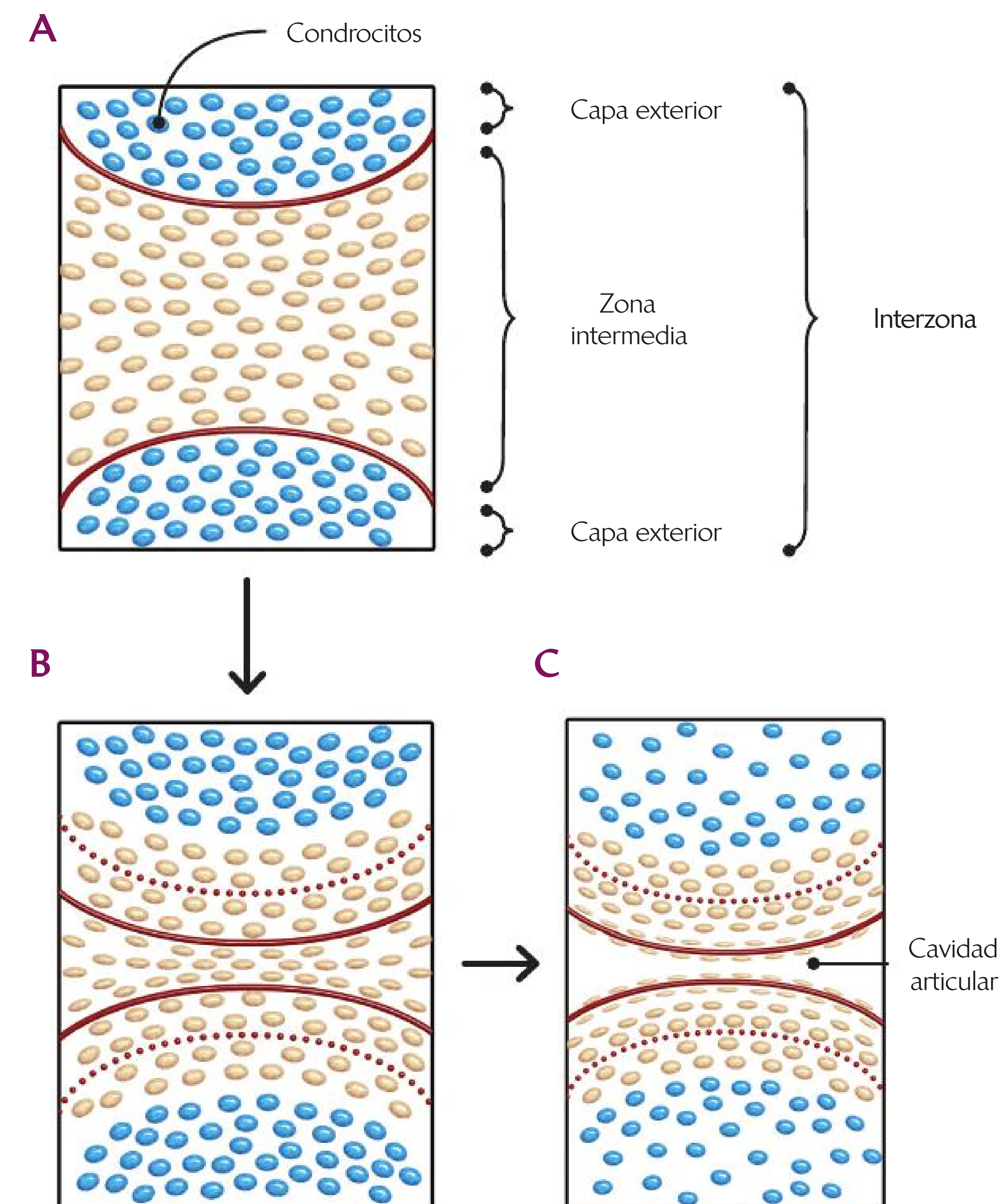


Figura 17-21. Representación esquemática de los cambios en la interzona durante la formación de una articulación sinovial típica. La interzona involucra un área que conjunta a las células mesenquimatosas ubicadas entre los huesos que integrarán la futura articulación

CONTROL MOLECULAR DEL DESARROLLO ESQUELÉTICO

El establecimiento del desarrollo del tejido esquelético queda definido desde etapas muy tempranas, independientemente de si se formará por osificación endocondral o intramembranosa. El inicio de la osteogénesis comienza con la migración de las células mesenquimatosas, desde sus orígenes hacia los sitios de los futuros huesos, en donde se condensarán gracias a la producción de cadherina N (una molécula de adhesión celular), para dar lugar a la identidad anatómica (forma y tamaño) de los futuros huesos. Es a partir de estas condensaciones que las células mesenquimatosas se determinarán como osteoblastos y seguirán un patrón de osificación directa (intramembranosa), propiciado por el factor de transcripción Runx-2. Si la influencia en la célula mesenquimatosa está dada por Sox-9, su curso será hacia la formación de condrocitos para la formación de un molde cartilaginoso y su subsecuente osificación.

Para la formación de los cuerpos vertebrales, el estímulo inicial está dado por la notocorda que produce una molécula de activación, la *Sonic hedgehog* (SHH), la cual actúa sobre el esclerotomo haciendo que sus células comiencen a expresar *PAX-1*, *PAX-9* y *paraxis*, lo que hace que estas células aumenten sus mitosis, pierdan moléculas de adhesión (cadherinas N), disuelvan su lámina basal y se transformen nuevamente en células mesenquimatosas o mesénquima secundario. Estas células del esclerotomo se separan de la somita, migran hacia la línea media rodeando la notocorda y comienzan a producir proteoglucanos tipo sulfato de condroitina, donde se reúnen con las células del esclerotomo de otras somitas para formar el primordio de un cuerpo vertebral (**Figura 17-11**).

En la formación de los arcos vertebrales participarán los genes *PAX-9* y *MSX-2*, que son producidos por la región dorsal del tubo neural, que guiarán a las células del esclerotomo para que lo rodeen y, dorsalmente a él, se unan con las células del esclerotomo contralateral para formar las láminas y procesos espinosos (**Figura 17-11**).

Las características regionales de cada vértebra están determinadas por las combinaciones de diversos genes de la familia *Hox*, que se mantienen encendidos hasta que se forma el cartílago de los primordios vertebrales. Las características específicas de cada vértebra están dadas por la combinación única de varios genes *Hox* (**Figura 17-22**).

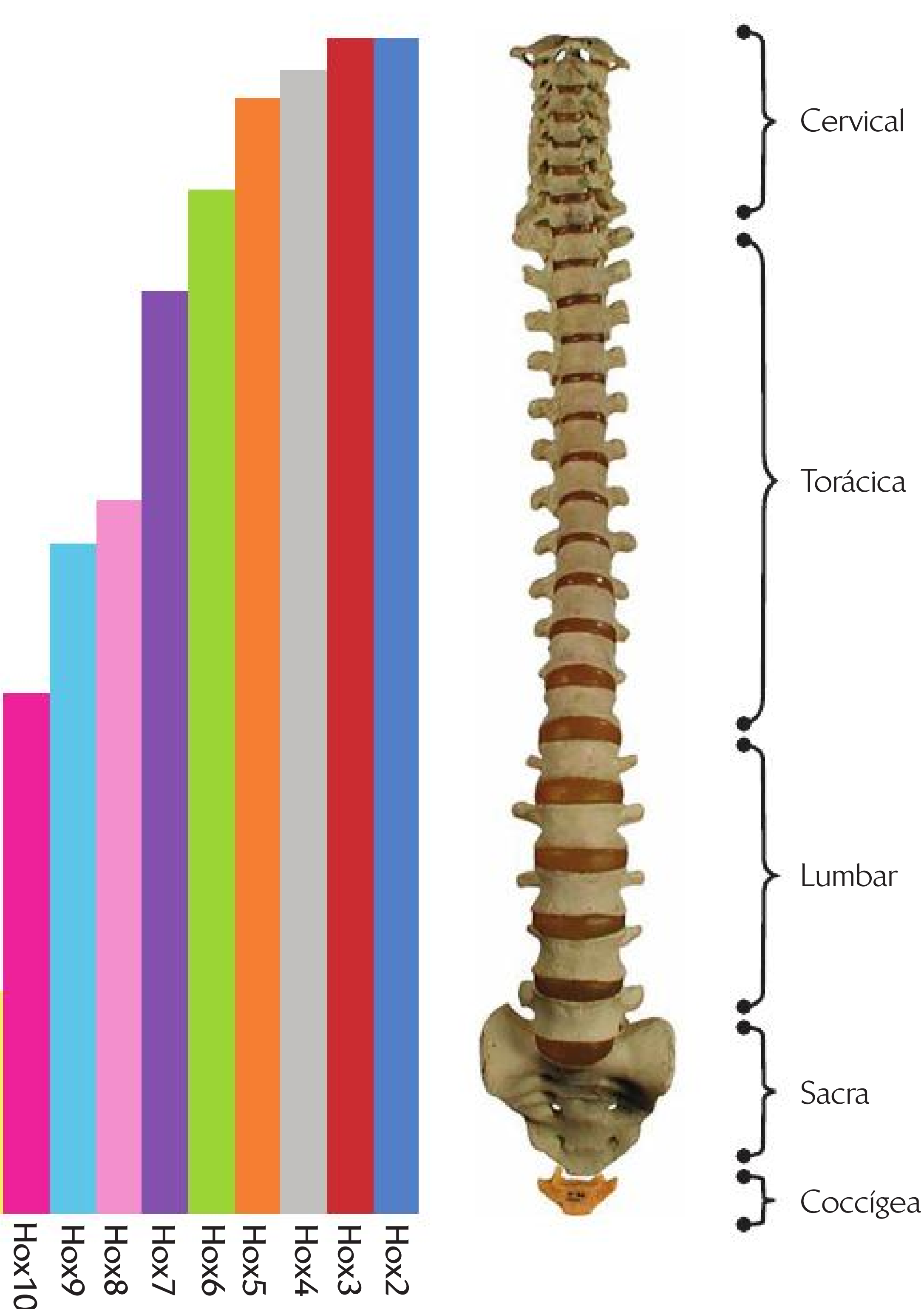


Figura 17-22. La variabilidad morfológica de los diversos tipos de vértebras depende de la expresión diferencial de los genes *Hox* que se expresan en cada región de la futura columna vertebral

En la formación de los miembros, los agregados de precartílago que terminarán por formar los huesos comienzan a expresar BMP-2 y BMP-4 y se trasforman en cartílago, comenzando a expresar BMP-3 y BMP-6, esta última al parecer bajo la inducción del *Indian hedgehog* (Ihh). El alargamiento de los cartílagos estará regulado por la expresión de genes *Hox* y la producción de factores de crecimiento fibroblástico.

Con relación a las articulaciones, el *Hox-11* regula también tanto la morfología como la funcionalidad que estas tendrán al final de su desarrollo.

RESUMEN

- El sistema esquelético se divide en axial y apendicular. Es el encargado de dar sostén al cuerpo y brinda protección a varios órganos.
- Se origina del mesodermo paraaxial, de la hoja somática lateral y de mesénquima proveniente de las crestas neurales.
- El proceso de osificación que presentan los diferentes huesos puede ser endocondral o intramembranosa. En la osificación endocondral, previo a la formación del hueso se forma un cartílago, mientras que en la osificación intramembranosa la formación ósea se hace directamente de las células mesenquimatosas.
- El esqueleto axial está constituido por cráneo, columna vertebral, costillas y esternón; su desarrollo se realiza a partir de células mesenquimatosas de las crestas neurales y del mesodermo, y su osificación puede ser endocondral, intramembranosa o mixta.
- El esqueleto apendicular está constituido por los huesos de la cintura escapular, los miembros superiores, la cintura pélvica y los miembros inferiores; todos se originan del mesénquima de la hoja somática del mesodermo lateral y, con excepción de las clavículas, se forman por osificación endocondral.

AUTOEVALUACIÓN

Visita el sitio web complementario para resolver las siguientes preguntas:

( ) **1.** El esqueleto axial se origina de:
a. Mesodermo axial
b. Mesodermo esplácnico
c. Mesodermo intermedio
d. Mesodermo paraaxial

( ) **2.** Hueso que se desarrolla por osificación intramembranosa y endocondral:
a. Etmoides
b. Temporal
c. Vómer
d. Maxilar

( ) **3.** Este hueso se desarrolla mediante osificación endocondral:
a. Frontal
b. Etmoides
c. Maxilar
d. Cigomático

( ) **4.** Las vértebras se forman a partir de:
a. La fusión caudal de un esclerotomo
b. Dos esclerotomos adyacentes
c. El mesodermo axial
d. La migración de células de las crestas neurales

( ) **5.** Este hueso se forma por osificación intramembranosa:
a. Cigomático
b. Martillo
c. Hioides
d. Esfenoides

( ) **6.** El arco vertebral se forma con células provenientes de:
a. Esclerotomo de las somitas
b. Crestas neurales
c. Mesodermo lateral somático
d. Mesodermo lateral esplácnico

( ) **7.** Es una estructura que se forma a partir de dos bandas cartilaginosas:
a. Vértebra
b. Notocorda
c. Costillas
d. Esternón

(**8.** Los huesos del neurocráneo en el recién nacido están separadas por áreas de tejido conjuntivo que reciben el nombre de:
a. Craneosinostosis
b. Fontanelas y suturas
c. Díploe craneal
d. Craneosquisis

( ) **9.** El martillo (hueso del oído medio), de acuerdo con su tipo de osificación, se considera como parte de:
a. Viscerocráneo membranoso
b. Viscerocráneo cartilaginoso
c. Neurocráneo membranoso
d. Neurocráneo cartilaginoso

( ) **10.** Para la formación de un cuerpo vertebral es necesario la contribución de:
  a. 2 somitas
  b. 4 somitas
  c. 6 somitas
  d. 8 somitas

 VISITA EL SITIO WEB Y ENCONTRARÁS:

- Figuras
- Casos clínicos
- Embriofetoteca
- Enlaces de interés
- Lecturas recomendadas

CAPÍTULO 18

DESARROLLO DEL SISTEMA MUSCULAR

Esteban Cruz Arenas
Manuel Arteaga Martínez

OBJETIVOS

- Caracterizar los diferentes procesos embrionarios que dan lugar al sistema muscular, identificando los tejidos que le dan origen, las expresiones génicas que le subyacen y los derivados musculares finales.
- Describir algunas patologías musculares que se originarán como consecuencia de un desarrollo anómalo, enunciando algunas de sus manifestaciones clínicas.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo embrionario del sistema muscular en el humano comprende el estudio de tres diferentes tipos de músculos: esquelético, cardíaco y liso. Varios procesos del desarrollo son comunes a los tres y algunos otros exclusivos de cada tipo histológico. Estas diferencias no solo se manifestarán en la estructura celular final del músculo, sino también en el tipo de función que realizarán en el adulto. Así, por ejemplo, el músculo esquelético se encargará de la locomoción del cuerpo, el cardíaco de propulsar la sangre corporal y el liso de propiciar los movimientos peristálticos del tubo digestivo. Las alteraciones en el desarrollo del músculo pueden originar patologías que pueden estar en un espectro de leve a grave, tener un mal pronóstico para la vida o la función, e incluso ser incompatibles con la vida.

El sistema muscular comprende dos tipos histológicos, dependiendo de si las células presentan o no una distribución repetida de proteínas miofibrilares (proteínas musculares): músculo estriado y liso. El músculo estriado puede ser esquelético (**Figura 18-1A**), que tiene una estrecha relación con el sistema osteoarticular, o cardíaco (**Figura 18-1B**), que se encuentra confinado al corazón. El músculo liso (**Figura 18-1C**) se distribuye principalmente en las paredes de los vasos sanguíneos, el tubo digestivo y las vías respiratorias.

El mesodermo es el principal tejido embrionario a partir del cual se desarrollará prácticamente la mayoría de los músculos en el adulto, aunque algunos se originarán del ectodermo (músculos intrínsecos del ojo y de las glándulas mamarias y sudoríparas) y otros derivarán de un proceso de diferenciación *in situ* del mesénquima local (músculos de los vasos sanguíneos).

La embriogénesis del sistema muscular involucra diversas etapas del desarrollo que son comunes a la mayoría de los músculos; sin embargo, algunas otras difieren dependiendo del tipo histológico en cuestión. Esto puede verse traducido en una expresión muy variada de factores reguladores miogénicos a lo largo del proceso de diferenciación del tejido muscular.

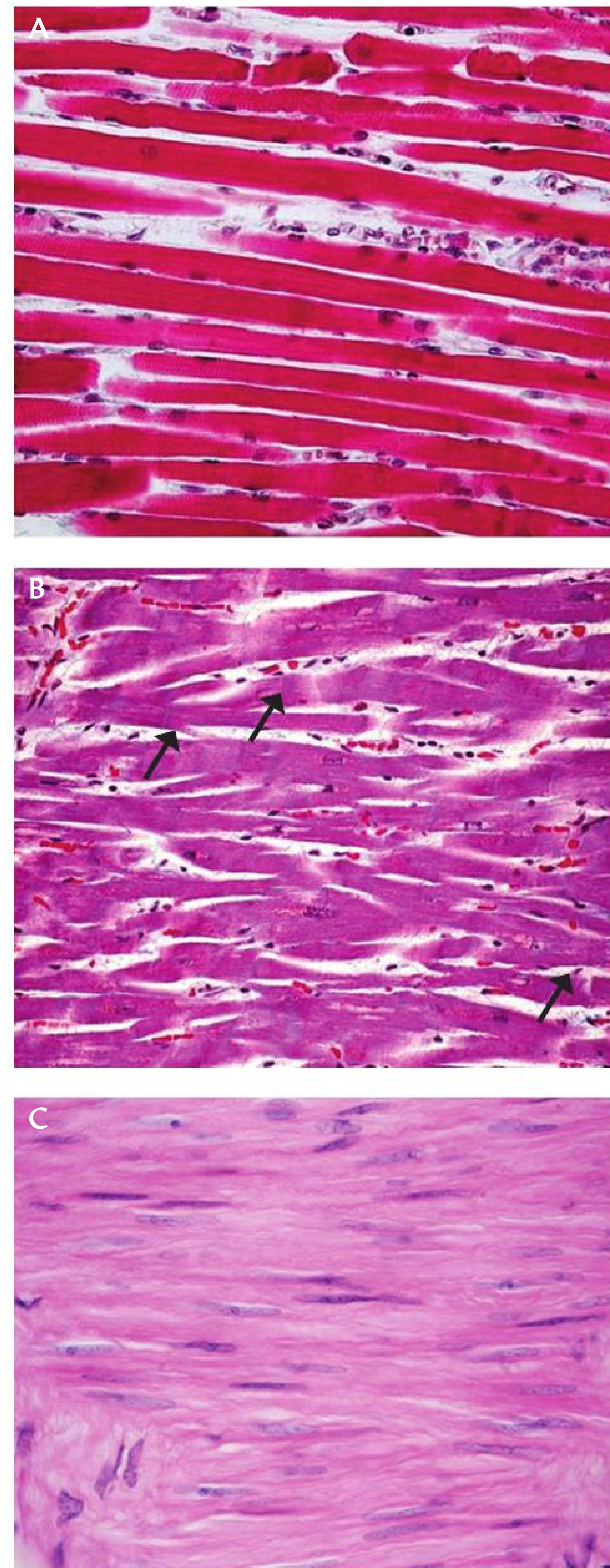


Figura 18-1. Cortes histológicos longitudinales de los distintos tipos de músculo. **A.** Músculo estriado esquelético. **B.** Músculo estriado cardíaco. **C.** Músculo liso. En "A" se pueden apreciar las fibras musculares esqueléticas de forma cilíndrica, con núcleos alargados y ubicados en la periferia. En "B", las fibras musculares cardíacas se visualizan bifurcadas, con núcleos centrales; también se observan algunos discos intercalares. En "C" se pueden visualizar fibras musculares lisas estrechamente relacionadas y con una morfología fusiforme

MÚSCULO ESTRIADO ESQUELÉTICO

La mayor parte de la musculatura estriada esquelética se desarrollará a partir del miotomo de las somitas, el cual a su vez se originará del mesodermo paraaxial. Cada fibra de músculo estriado esquelético pasa por las siguientes fases: célula mesenquimatosa miogénica (mioblasto), mioblasto posmitótico, miotubos y fibra muscular. Para la regeneración muscular durante la vida posnatal se requiere de las células satélite musculares.

Las fibras musculares esqueléticas son células alargadas multinucleadas con núcleos localizados en la periferia, por debajo de la membrana celular, con estriaciones transversales características, y son inervadas por el sistema nervioso somático o voluntario (**Figura 18-1A**); se encuentran en todos los músculos que producen movimiento. Entremezclada con las fibras musculares, se puede identificar a una población de células miogénicas que actúan como células regenerativas: las células satélite. Estas células no solo se dividirán ante una lesión de las fibras musculares, sino también incrementarán el número y tamaño de las células musculares después del nacimiento.

Casi todos los músculos esqueléticos se originarán de precursores ubicados en el mesodermo paraaxial, que en una etapa posterior formarán somitómeros y somitas. Como ya se mencionó, cada somita se estructurará de tres diferentes regiones: dermatomo, miotomo y esclerotomo, y es del miotomo de donde se originará la mayoría de los músculos (**Figura 18-2**). Las células miogénicas (células de donde surgirá músculo) realizarán una serie de divisiones mitóticas que las incrementarán en número, desde su ubicación en los miotomos de las somitas. Después de permanecer por un tiempo dentro del ciclo celular, la célula miogénica o mioblasto llevará a cabo su última división celular y se diferenciará en un mioblasto posmitótico (**Figura 18-3B**). Puede decirse que la célula, desde su aparición en el miotomo, transitará por un proceso de diferenciación celular (determinación, diferenciación y maduración), el cual terminará hasta que se formen células maduras desde el punto de vista morfológico y funcional.

La permanencia y salida de la célula muscular del ciclo celular estarán reguladas por diversos factores de crecimiento y por la producción de la proteína p21, respectivamente. Una vez que la célula muscular sale del ciclo celular como mioblasto posmitótico, se dará inicio a la síntesis de las proteínas contráctiles (miofibrillas), que se compondrán a su vez de miofilamentos gruesos y delgados (miosina y actina, respectivamente); durante la miogénesis, la miosina atravesará por una serie de cambios en su composición molecular que la llevarán a denominarse miosina ***embrionaria, neonatal*** y ***del adulto***. También para este momento se sintetizarán otras proteínas como la troponina y la tropomiosina; la disposición estructural de los miofilamentos permitirá la conformación de la unidad funcional de la fibra muscular, el sarcómero. La fusión de varios mioblastos en miotubos, junto con la migración de sus núcleos hacia la periferia y la síntesis e incorporación de las proteínas contráctiles a su citoplasma, terminarán por conformar una fibra muscular madura (**Figura 18-3**).

Miogénesis y su control molecular

La diferenciación de la célula muscular (al igual que las células satélite; *véase* más adelante) estará determinada por un conjunto de factores reguladores miógenos, los cuales tendrán influencia desde etapas tempranas hasta su diferenciación final (**Figura 18-3C**). En el dermomiotomo, las células del extremo dorsolateral expresan el gen *Myo-D*, un miembro de la familia de los factores de transcripción básicos de hélice-asa-hélice (familia *Myo-D*), y migran para formar la musculatura de los miembros y la musculatura hipomérica de la pared corporal (músculos flexores del tronco). Para que este gen *Myo-D* se exprese, es necesario que el mesodermo lateral secrete proteína morfogenética ósea 4 (BMP-4, *bone morphogenetic protein 4*) y que el ectodermo suprayacente secrete Wnt. Por el lado opuesto del dermomiotomo, las células del extremo dorsomedial expresan el gen *Myf-5* y darán origen a la musculatura epimérica de la columna vertebral (músculos extensores del tronco); para que este gen *Myf-5* se active es necesario que la región dorsal del tubo neural secrete Wnt, esto bajo la influencia de la BMP-4 producida por el ectodermo suprayacente. Las proteínas de la familia Myo-D se unirán en forma de dímeros a una secuencia específica de DNA, que se verá traducido como un estímulo que propiciará la transcripción de genes que codifican para las diferentes proteínas musculares. La activación de *Myo-D* estará determinada por factores de transcripción como Pax-3 y Pax-7; estos factores, al igual que Six1/4, son considerados como los reguladores maestros en la especificación temprana del linaje muscular. Estas células mesenquimatosas o miogénicas experimentarán varias mitosis hasta convertirse en mioblastos posmitóticos, en los que se detienen las divisiones celulares por acción del *Myo-D*. La acción conjunta de *Myo-D* y *Myf-5* activa los genes de la miogenina (*MyoG*) y *MRF-4* (también conocida como *Myf6*), entre otros, que a su vez promueven la formación de miofibrillas. Tanto *Myf5* como *Myo-D* participan en una etapa más tardía de la diferenciación celular, comprometiendo a las células a seguir un programa de desarrollo miogénico (**Figura 18-3C**). Estos mioblastos comienzan a sintetizar actina y miosina y se fusionan con otros mioblastos para formar un miotubo; esto implica la alineación y adhesión celular mediante mecanismos de reconocimiento celular mediados por Ca^{2+}, fusionando finalmente sus membranas para formar fibras multinucleadas. Los miotubos, además de producir actina y miosina, sintetizan otras proteínas como troponina y tropomiosina. Conforme los miotubos forman miofibrillas, sus núcleos migran hacia la periferia, diferenciándose en una fibra muscular. Cuando se alcanza esta etapa de fibra muscular, esta ya no tiene capacidad para dividirse y, por lo tanto, es insuficiente para hacer frente al crecimiento fetal y posnatal.

Para solventar este problema, algunos mioblastos persisten para formar células satélite, a partir de las cuales se pueden desarrollar nuevas fibras al dividirse lentamente durante el crecimiento del individuo. Estas células satélite se fusionan con la fibra muscular asegurando un número adecuado de núcleos de la fibra muscular para seguir sintetizando proteínas contráctiles. Cuando las fibras musculares se dañan, las células satélite proliferan y se fusionan para regenerar las fibras musculares.

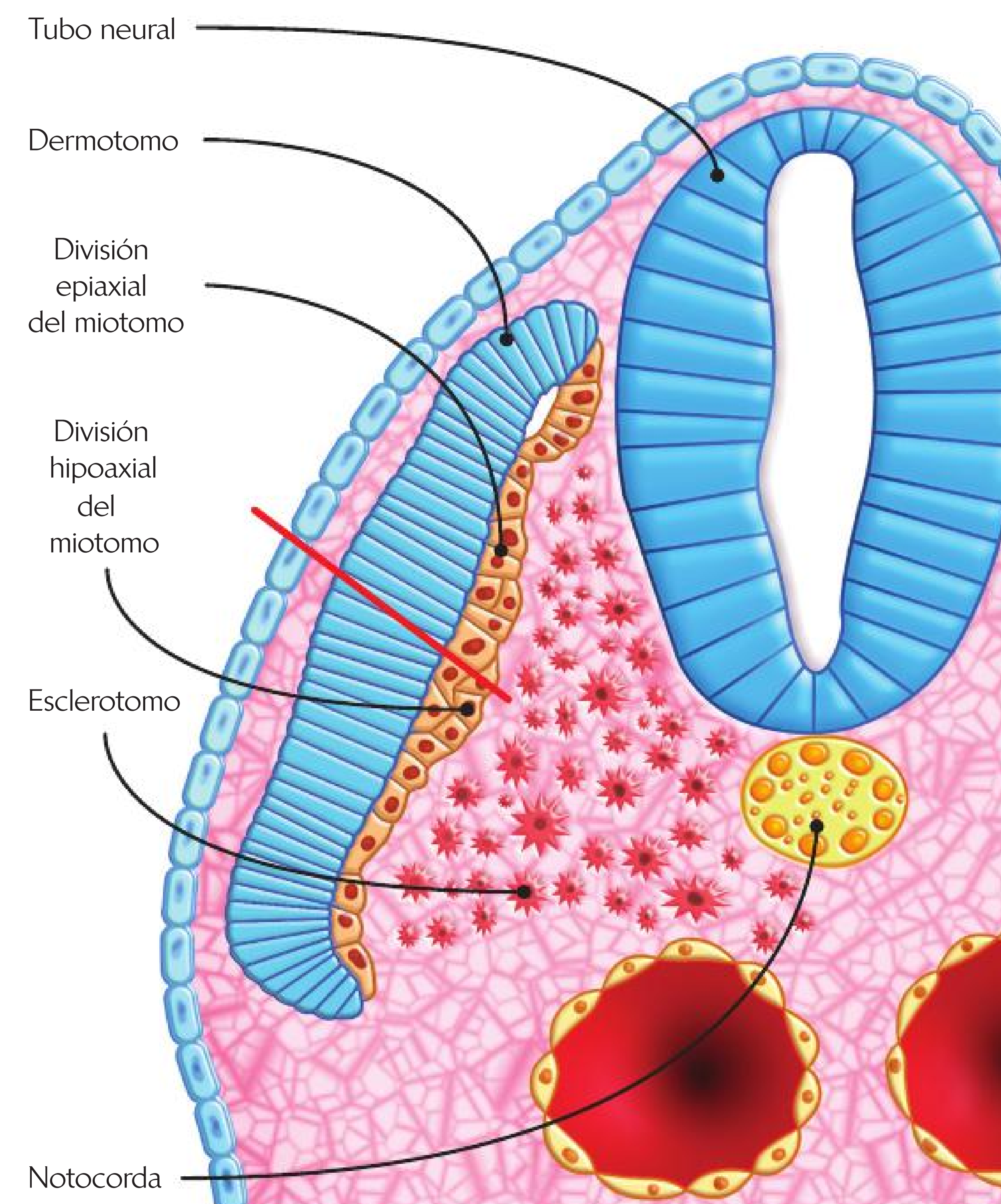


Figura 18-2. División epiaxial e hipoaxial del miotomo. La línea roja divide al miotomo en una mitad dorsomedial (epiaxial) que originará principalmente músculos extensores, y en una ventrolateral (hipoaxial), de la que se desarrollarán músculos flexores

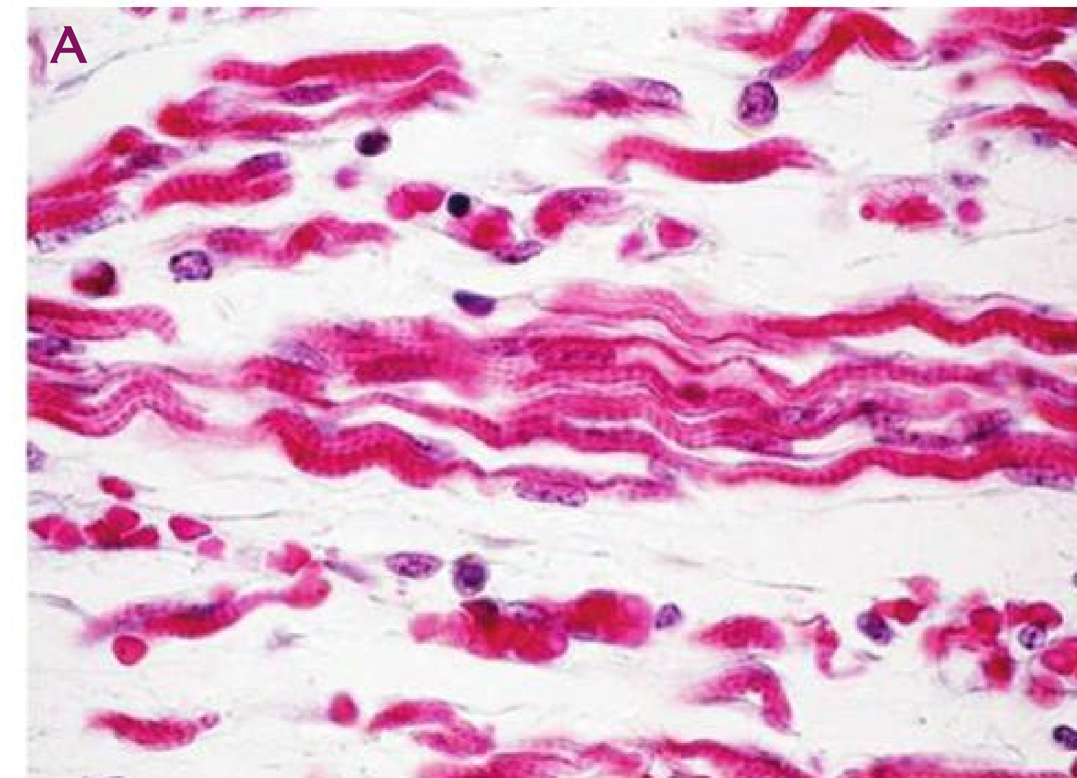
Existe un activador transcripcional llamado "E-12" que, cuando se une a *Myo-D*, forma un dímero que aumenta la eficiencia del gen. Por el contrario, cuando *Myo-D* se une al inhibidor transcripcional Id, se inactivan los genes específicos del músculo esquelético.

Cuando los mioblastos se fusionan para formar miotubos, dan lugar a los miotubos primarios; esta diferenciación ocurre antes de que los axones nerviosos hayan entrado al músculo recién formado. A continuación, a lo largo de los miotubos primarios se forman los miotubos secundarios, más pequeños, que se originan de los mioblastos más tardíos; para este momento ya están presentes los primeros axones motores, que son necesarios para que se formen estos miotubos secundarios.

Existen dos tipos de fibras musculares: las de músculo rápido y las de músculo lento. En las fibras rápidas y lentas hay diferencias en las proteínas contráctiles que se sintetizan, por ejemplo, la miosina, la cual consta de dos cadenas pesadas (MHC) y cuatro cadenas ligeras (LC_1, LC_2 y LC_3); las fibras rápidas tienen una LC_1, dos LC_2 y una LC_3, mientras que las fibras

lentas tienen dos LC_1 y dos LC_2. De igual manera se pueden identificar tres diferentes tipos de miosina: la miosina embrionaria, la neonatal y la adulta. Las diferencias entre las fibras rápidas y las lentas pueden verse en el **Cuadro 18-1**.

El proceso de inervación es al parecer un fenómeno selectivo en el que un nervio tendrá que interactuar en un principio con la membrana de la futura célula muscular.

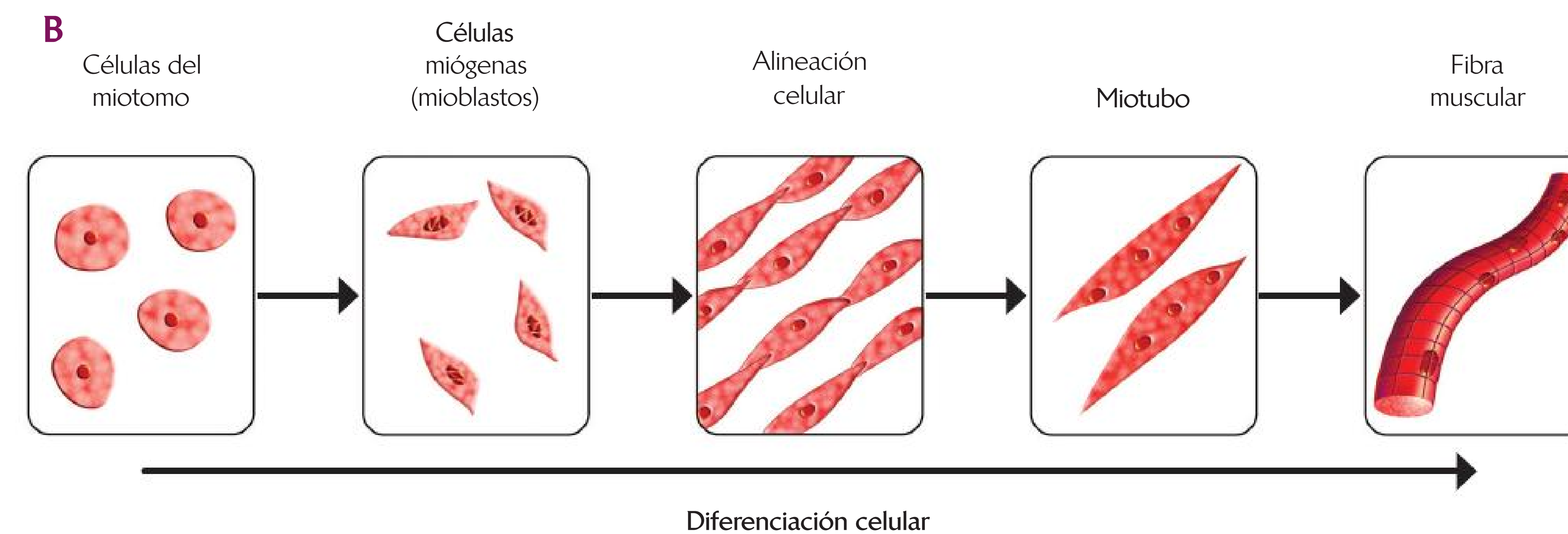


Las anomalías congénitas de los músculos esqueléticos son relativamente frecuentes, muchas de las cuales no tienen repercusiones clínicas. El espectro de estas patologías puede ir desde la ausencia parcial de un solo músculo hasta su falta total de manera aislada o en conjunto con todo un grupo muscular. Algunos ejemplos son la ausencia parcial de los músculos palmar menor, pectoral mayor, trapecio y cuadrado femoral (**Alteraciones del sistema muscular**).

ALTERACIONES DEL SISTEMA MUSCULAR

Secuencia de Poland

La ausencia del pectoral menor con pérdida parcial del pectoral mayor está presente en la secuencia de Poland. Los individuos con esta alteración pueden mostrar desde un desplazamiento del pezón y de la aréola del lado del pectoral mayor faltante, hasta la ausencia total de la glándula mamaria. La secuencia de Poland también se relaciona con malformaciones de la extremidad superior homolateral.



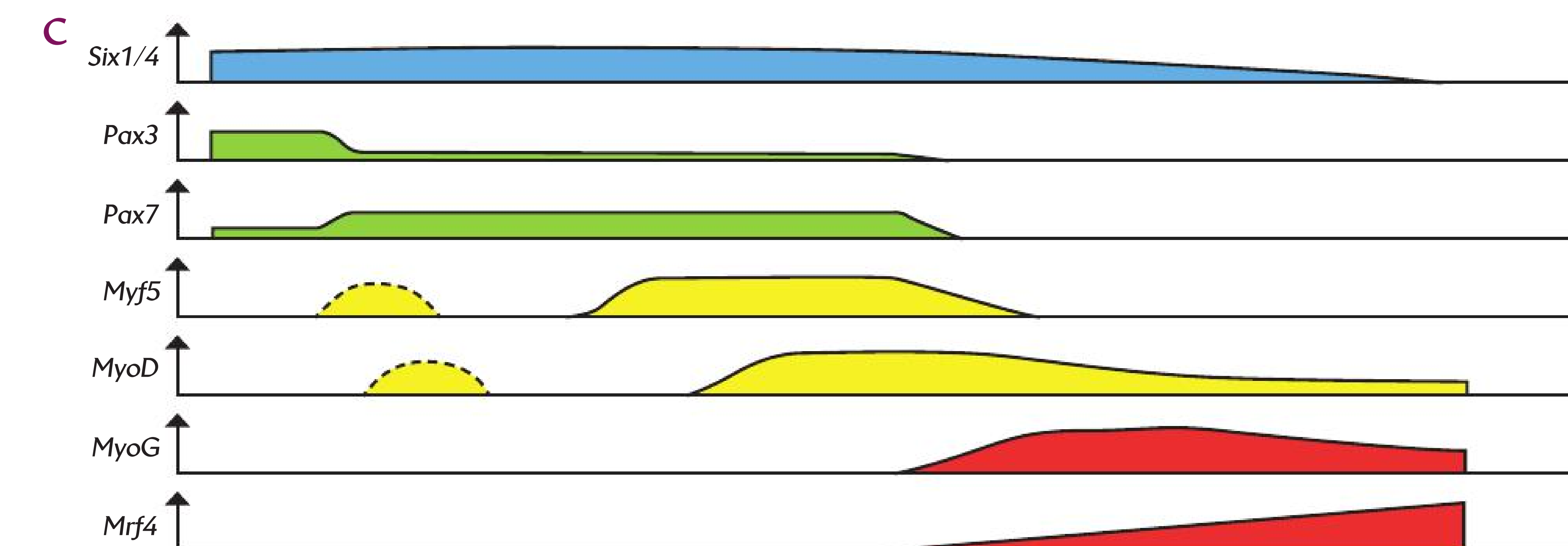


Figura 18-3. Morfogénesis del músculo. **A.** Corte histológico en el que se muestra a los miotubos en desarrollo. **B.** Etapas de la diferenciación de una fibra muscular; desde su aparición en el miotomo, las células destinadas a formar músculo transitarán por un proceso de diferenciación celular (determinación, diferenciación y maduración) que finalizará con el desarrollo de fibras musculares especializadas en la contracción. **C.** Factores de transcripción involucrados en el desarrollo de las células musculares; la expresión inicial está dada por *Six1/4* y *Pax3/7*, mientras que *Myf5*, *Myo-D*, *MyOG* (miogenina) y *MRF4* se expresan más tardíamente

Cuadro 18-1. Diferencias entre las fibras musculares rápidas y lentas

	MÚSCULO RÁPIDO	MÚSCULO LENTO
Miosina pesada	Dos moléculas de cadena pesada	Dos moléculas de cadena pesada
Miosina ligera	• Una cadena de LC_1 • Dos cadenas de LC_2 • Una cadena de LC_3	• Dos cadenas de LC_1 • Dos cadenas de LC_2
Fibras	Largas	Cortas
Inervación	Fibras numerosas	Fibras escasas
Mitocondrias	Escasas	Abundantes
Retículo sarcoplasmático	Liberación rápida de Ca^{2+}	Liberación lenta de Ca^{2+}
Vasos sanguíneos	Escasos	Abundantes
Metabolismo	Poco importante	Muy importante
Mioglobina	Escasa	Abundante

Síndrome de abdomen en ciruela pasa (síndrome de *prune belly* o de la tríada)

Es una alteración congénita en la que la musculatura de la pared abdominal está parcial (hipoplasia) o completamente ausente. Esta enfermedad se asocia con alteraciones de las vías urogenitales (dilatación de las vías urinarias y criptorquidia unilateral o bilateral). Los niños con esta afección presentan un abdomen distendido y se aprecian a simple vista los movimientos peristálticos (**Figura 18-4**).

Distrofias musculares

Son un conjunto de alteraciones de origen genético que se caracterizan por una debilidad muscular progresiva. Histológicamente, el músculo es sustituido por tejido fibroso y adiposo. La distrofia muscular relacionada al cromosoma X está representada por dos entidades clínicas: la distrofia muscular de Duchenne y la distrofia muscular de Becker. La distrofia muscular de Duchenne afecta a 1 de cada 3 000-4 000 recién nacidos vivos varones; las mujeres son portadoras, aunque algunas pueden presentar alguna forma leve de la enfermedad. La edad media de diagnóstico es a los 5 años y las manifestaciones clínicas consisten en dificultad del niño para incorporarse del suelo (signo de Gower), subir escaleras e incluso deambular. Lo anterior es consecuencia de la debilidad muscular progresiva en los músculos de la pelvis y las extremidades inferiores; al inicio de la enfermedad, los músculos géminos pueden producir la apariencia de estar aumentados de tamaño (seudohipertrofia). La debilidad muscular también se presenta en los músculos del cuello y de las extremidades superiores. El diagnóstico por laboratorio identifica concentraciones elevadas de la creatina-fosfocinasa (CPK) total en suero (50-100 veces por arriba de su valor normal). La distrofia muscular de Becker tiene una evolución más benigna y la edad de inicio es más tardía (entre los 5 y 15 años) en comparación con la de Duchenne. La causa de ambas distrofias es por mutaciones en el gen que codifica para la distrofina, una proteína que mantiene la integridad estructural del citoesqueleto celular del músculo (**Figura 18-5**). La distrofina es una proteína que contiene 3 685 aminoácidos y un peso molecular de 427 kDa, y se encuentra en el músculo liso y estriado y el encéfalo. Se codifica en un gen situado en el brazo corto del cromosoma X; forma parte de la estructura del citoesqueleto celular y mantiene la comunicación entre este y la matriz extracelular.



Figura 18-4. Feto humano de 29 semanas del sexo masculino con síndrome de *prune belly*. Obsérvese la flacidez y abultamiento de la pared abdominal. Internamente tenía hidronefrosis y obstrucción uretral completa

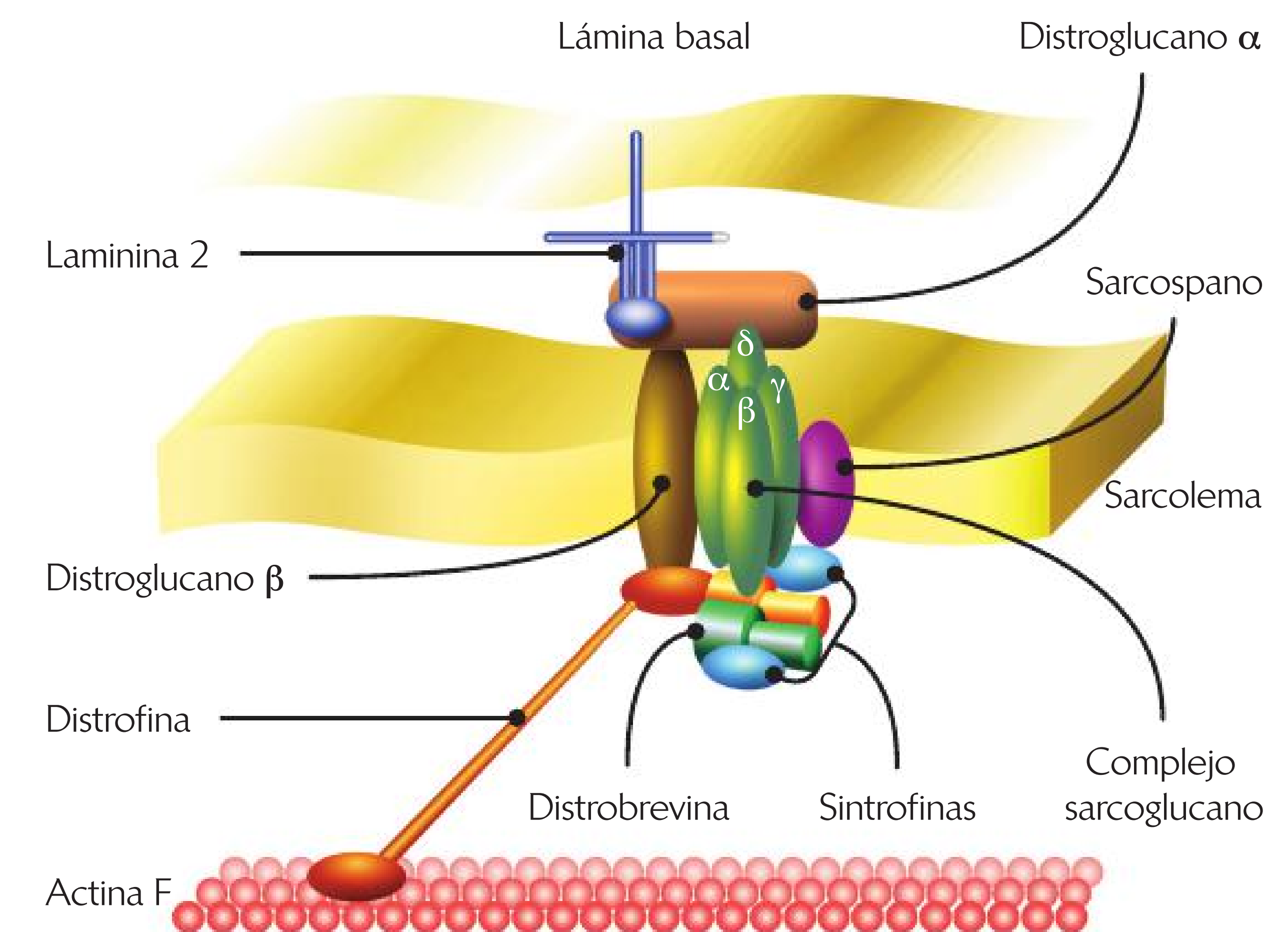


Figura 18-5. Modelo estructural de la distrofina. Su función es mantener la integridad estructural del citoesqueleto celular. La distrofia muscular de Duchenne y la de Becker se relacionan con una mutación en el gen que codifica para esta proteína

Artrogriposis congénita múltiple

Se describe como una enfermedad no progresiva en la que hay limitación para el movimiento y contracturas de las articulaciones. Se desconoce su etiología, aunque las restricciones de los movimientos del feto como consecuencia de tumores uterinos, bridas amnióticas, malformaciones uterinas, oligohidramnios, etcétera, podrían tener un papel importante en su desarrollo.

MORFOGÉNESIS MUSCULAR

La morfología final que tendrán los músculos dependerá principalmente del tejido conjuntivo adyacente, aunque también serán importantes las interacciones con los tejidos que formarán los tendones, los huesos y los nervios (**Figura 18-6**).

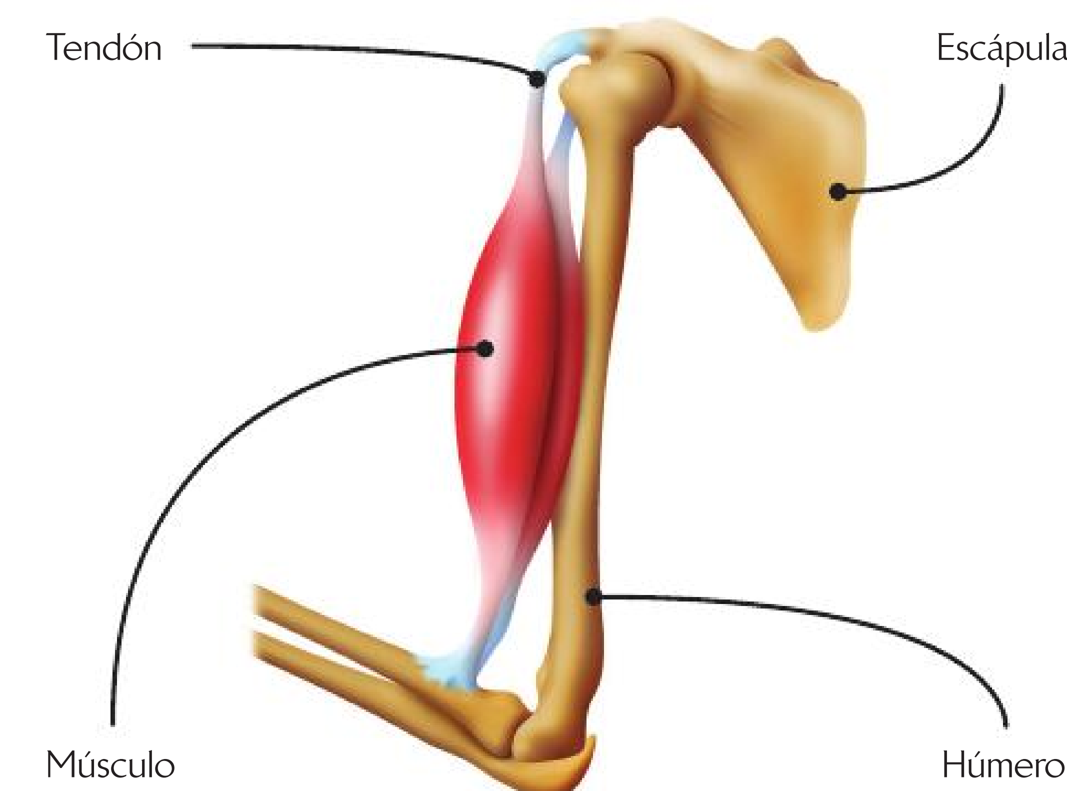


Figura 18-6. La morfología final que tendrá un determinado músculo dependerá principalmente de su interacción con el tejido conjuntivo adyacente, aunque los tendones, huesos y nervios relacionados también son importantes durante esta etapa

Las células miogénicas de los músculos del tronco y de las extremidades migran desde la somita a su nivel correspondiente y se organizan en grupos y capas bien definidos. Al final de la quinta semana, cada miotomo de una somita estará dividido en un epímero (de las células dorsomediales del dermomiotomo) y un hipómero (de las células dorsolaterales del dermomiotomo) (**Figuras 18-2 y 18-7**). Los nervios de estos grupos musculares segmentarios también se dividen en un ramo primario dorsal y otro ventral. Los mioblastos de los epímeros darán origen a los músculos extensores del cuello y de la columna vertebral, mientras que los de los hipómeros formarán los músculos de las extremidades y de la pared corporal.

Los músculos hipoméricos a nivel cervical darán origen a los músculos escalenos, geniohioideos y prevertebrales, en el tórax y abdomen los intercostales externos, internos y profundos, en el abdomen los músculos oblicuo mayor, oblicuo menor y transverso del abdomen, a nivel lumbar el cuadrado lumbar, y a nivel sacrococcígeo el diafragma de la pelvis y el músculo estriado del ano.

De la musculatura de la cabeza, casi todos se originan del mesodermo paraaxial (somitómeros y somitas), y su morfogénesis es controlada por el tejido conjuntivo proveniente de las células de las crestas neurales (**Cuadro 18-2**).

En los miembros, los primeros esbozos musculares aparecen en la séptima semana como condensaciones de mesénquima en la base de los esbozos. Este mesénquima deriva de las células dorsolaterales del dermomiotomo. El tejido conjuntivo de la región es el que regula la morfogénesis del músculo. Al alargarse los miembros, el tejido muscular se divide en dos componentes: flexor y extensor.

MÚSCULO ESTRIADO CARDÍACO

El músculo estriado cardíaco se originará de la hoja esplácnica del mesodermo lateral y desde el principio tiene la capacidad de contraerse de forma espontánea. La frecuencia y ritmo de su contracción será coordinada por un grupo de células superespecializadas que constituyen el sistema de conducción del corazón.

Las células musculares cardíacas únicamente se encuentran en el corazón y derivan del mesodermo esplácnico (esplacnopleura). A diferencia de lo que sucede en el músculo esquelético, *Myo-D* y otros factores de diferenciación se expresan tardíamente. Una característica importante de las células cardíacas es que, desde una etapa temprana del desarrollo, presentarán automatismo, es decir, capacidad para poder contraerse espontáneamente. Desde los primeros mioblastos cardíacos se puede observar una gran cantidad de miofibrillas en su citoplasma, lo que les permite desde estas etapas iniciales contraerse enérgicamente. No obstante la presencia de las miofibrillas, los miocitos cardíacos se pueden dividir por mitosis, a pesar de su

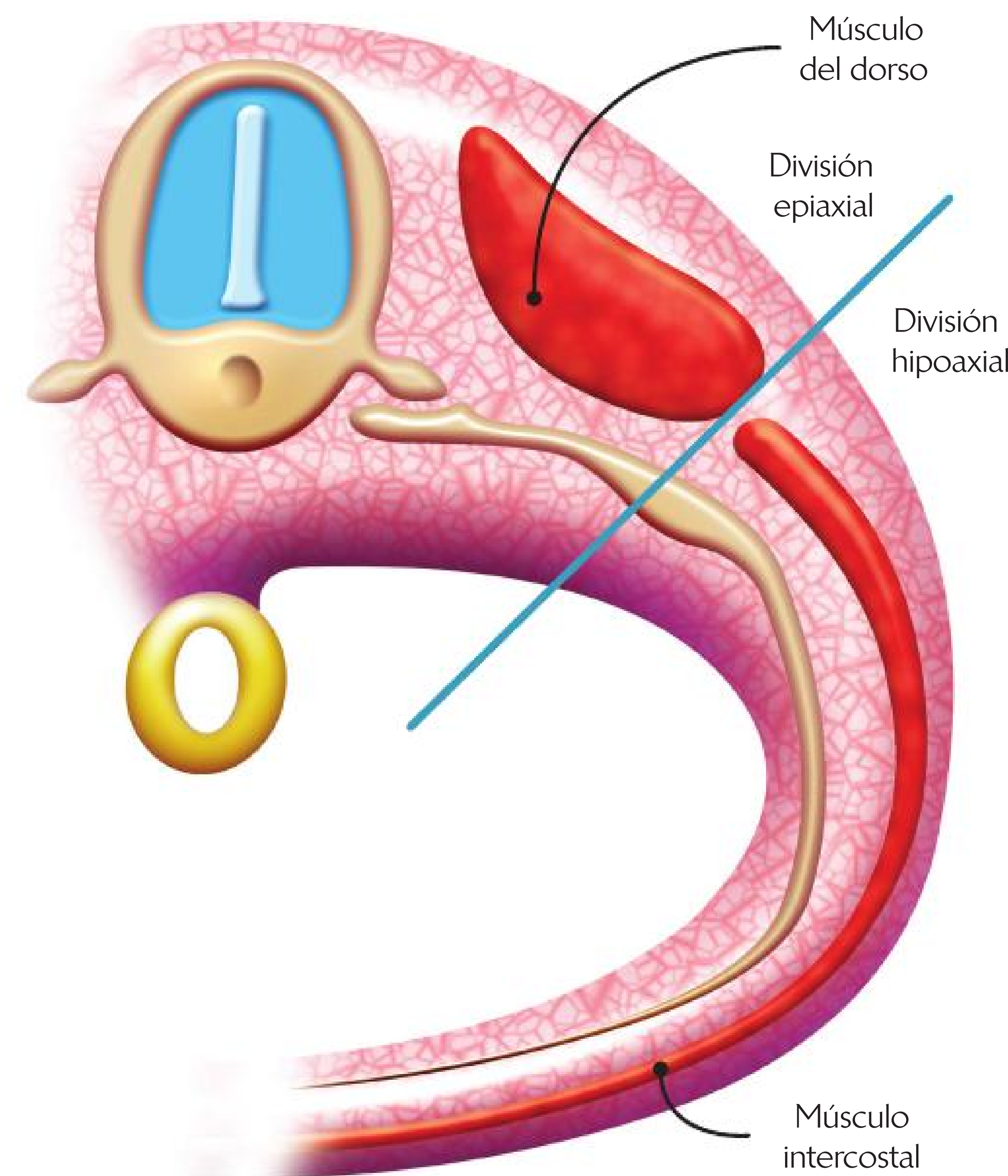


Figura 18-7. Representación esquemática de la división epiaxial e hipoaxial (*línea azul*) que originará a los músculos extensores (p. ej., músculos extensores del cuello y de la columna vertebral) y flexores (p. ej., músculos flexores ventrales y laterales de la columna vertebral), respectivamente

avanzado grado de diferenciación; para lograr esto, los miocitos cardíacos desensamblan parcialmente los filamentos contráctiles durante la mitosis.

A diferencia de lo que ocurre en la musculatura esquelética, los miocitos cardíacos no se fusionan entre sí, sino que permanecen como células individuales, aunque a veces se pueden ver vinculadas. En vez de fusionarse, los miocitos cardíacos mantienen un contacto estructural y funcional íntimo mediante discos intercalares con uniones de tipo hendidura que permiten la libre difusión de iones de una célula a otra a lo largo de la fibra; al ramificarse las fibras, también forman uniones firmes que las conectan mecánicamente mediante discos intercalares. Entre las células miocárdicas se forman uniones tipo desmosomas y el número de mitocondrias es mucho mayor que en las células de músculo esquelético.

Un aspecto interesante durante el desarrollo del músculo cardíaco es aquel en que un grupo de células tomará una vía diferente durante su diferenciación. Las células, siendo ya células musculares cardíacas, incrementarán su tamaño, el número de miofibrillas disminuirá, y en su lugar aumentará la cantidad de glucógeno en su citoplasma. Estos acontecimientos se definen desde una etapa temprana del desarrollo del tubo cardíaco y dependen de la expresión de genes que codifican para subunidades de uniones comunicantes de alta conductancia (*Cx40* y *Cx43*), así como el del canal de sodio cardíaco llamado "*Scn5a*", necesarios para la conducción cardíaca. Estas células terminarán por diferenciarse en el sistema de conducción del corazón, el cual marcará la frecuencia y el ritmo de las contracciones cardíacas (**Figura 18-8**). **La regulación del sistema de conducción depende de redes muy complejas, cuya alteración** puede relacionarse con trastornos del sistema de conducción y arritmias cardíacas.

MÚSCULO LISO

Casi todo el músculo liso se origina del mesodermo esplácnico, aunque en algunas regiones puede originarse del mesodermo o del ectodermo.

La musculatura lisa del tubo digestivo y el sistema respiratorio se originará del **mesodermo esplácnico** y los músculos de los vasos sanguíneos y piloerectores se diferenciarán a partir del **mesodermo local** (mesénquima). **El músculo dilatador y esfínter de la pupila** y los músculos de las glándulas mamarias y sudoríparas provienen del **ectodermo.** La miocardina, un factor de respuesta al suero presente solo en el músculo liso y cardíaco, tendrá un efecto coactivador en la diferenciación de las células mesenquimatosas a músculo liso.

Cuadro 18-2. Origen embrionario de los músculos craneofaciales

ORIGEN MESODÉRMICO	DERIVADO MUSCULAR	INERVACIÓN
Somitómeros 1 a 3 y placa precordal	Extrínsecos del ojo	Pares craneales III y IV
Somitómero 4	Masticadores	Par craneal V
Somitómero 5	Recto lateral	Par craneal VI
Somitómero 6	Masticadores y del segundo arco faríngeo	Par craneal VII
Somitómero 7	Del tercer arco faríngeo	Par craneal IX
*Somitas 1 y 2	Laríngeos intrínsecos	Par craneal X
*Somitas 2 a 5	De la lengua	Par craneal XI
*Somitas occipitales		

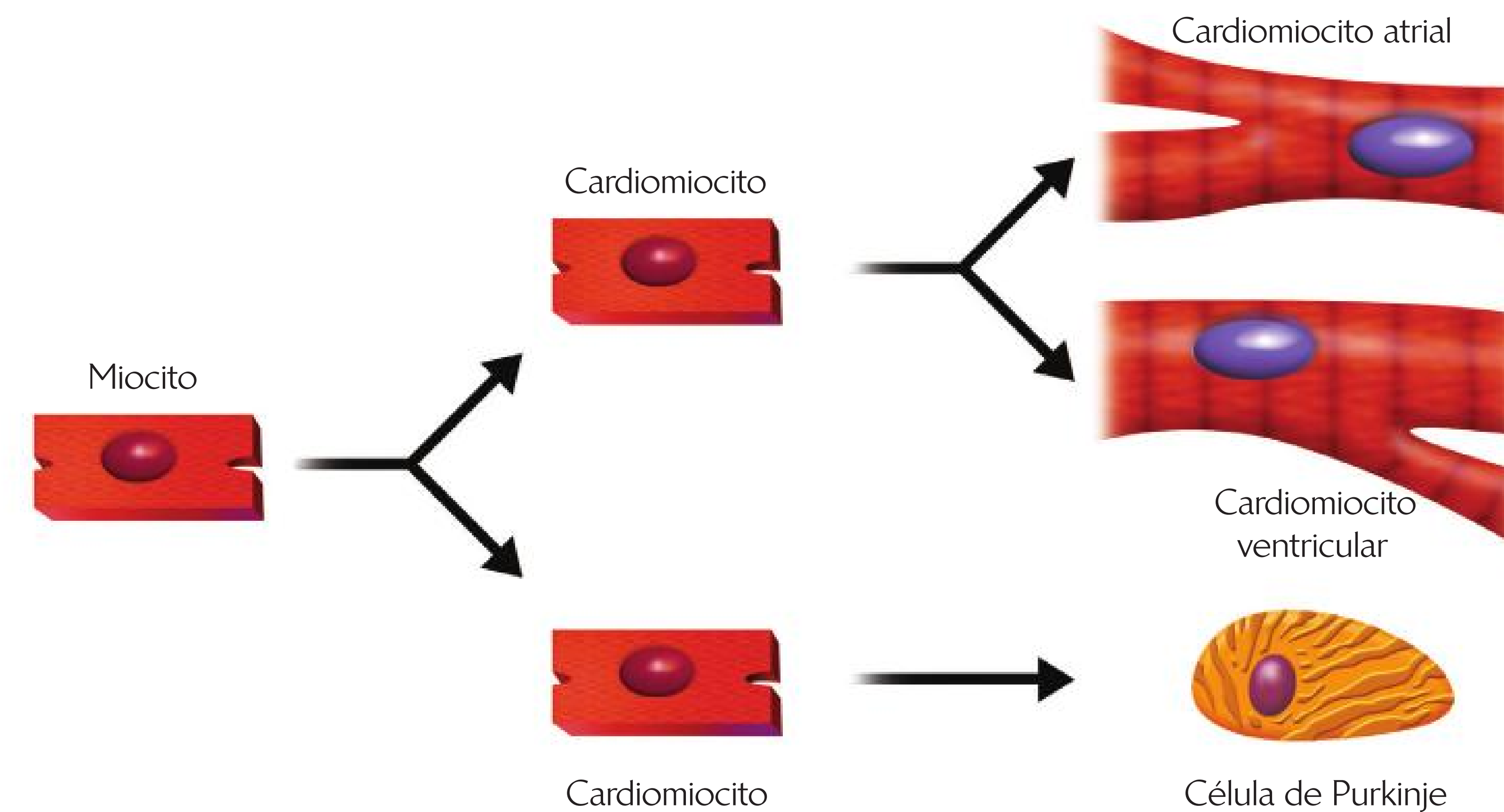


Figura 18-8. El sistema de conducción del corazón se originará a partir de células del mesodermo lateral (hoja esplácnica), al igual que el miocardio

RESUMEN

- El sistema muscular está compuesto por músculo estriado esquelético, músculo estriado cardíaco y músculo liso, cada uno con características específicas que los distingue entre sí.
- Casi todo el músculo esquelético se origina de los somitómeros o de las somitas (mesodermo paraaxial). Una excepción a este origen son los músculos de las fosas orbitarias y los músculos de los arcos faríngeos.
- Para la diferenciación del músculo esquelético es de suma importancia la expresión de los genes *Myo-D* y *Myf-5*, entre otros, que se expresan cuando las células miogénicas se encuentran aún en el dermomiotomo.
- La célula muscular más primitiva es la célula mesenquimatosa o miogénica, que después de varias mitosis se convierte en un mioblasto posmitótico en el que se detienen las divisiones celulares. Estos mioblastos comienzan a sintetizar actina y miosina y se fusionan con otros mioblastos para formar un miotubo. Los miotubos comienzan a sintetizar otras proteínas, formar miofibrillas y migrar sus núcleos hacia la periferia, y se transforman en una fibra muscular que ya no tiene capacidad para dividirse.
- Algunos mioblastos persisten para formar células satélite a partir de las cuales se pueden desarrollar nuevas fibras musculares.
- La morfología del músculo está determinada por el tejido conjuntivo que lo rodea durante su desarrollo, más que por las características propias del mioblasto.
- La musculatura del tronco se divide en epimérica e hipomérica, mientras que la de los miembros lo hace a partir de un componente flexor y otro extensor.
- La musculatura estriada cardíaca se origina del mesodermo esplácnico (esplacnopleura); los miocitos cardíacos desde etapas tempranas (principios de la cuarta semana) se pueden contraer enérgicamente con automatismo propio y se pueden dividir por mitosis durante la vida prenatal a pesar de la presencia de las miofibrillas. Algunos de estos miocitos se diferencian en células del sistema de conducción.

AUTOEVALUACIÓN

Visita el sitio web complementario para resolver las siguientes preguntas:

( ) **1.** Da origen a la musculatura esquelética:
a. Mesodermo intermedio
b. Mesodermo axial
c. Mesodermo esplácnico
d. Mesodermo somítico

( ) **2.** Células que favorecen la regeneración del músculo ante una lesión:
a. Satélite
b. Miogénicas
c. Somíticas
d. De la cresta neural

( ) **3.** El origen del músculo cardíaco es:
a. Mesodermo paraaxial
b. Mesodermo intermedio
c. Esplacnopleura
d. Somatopleura

( ) **4.** Por la fusión de los mioblastos posmitóticos se forman:
a. Los miotomos
b. Las células miogénicas
c. Los miotubos
d. Las fibras musculares

( ) **5.** Son músculos derivados de las masas primitivas epiaxiales:
a. Extensores del cuello
b. Flexores del tronco
c. Flexores de los miembros
d. Aductores de los miembros

VISITA EL SITIO WEB Y ENCONTRARÁS:

- Figuras
- Casos clínicos
- Embriofetoteca
- Enlaces de interés
- Lecturas recomendadas

$\frac{1}{12}$

$\frac{1}{15750}$ 3

500

2)212)21

2016, 2017, 2018, 20

17, 2018, 2019,

CAPÍTULO 19

DESARROLLO DE LOS MIEMBROS

Manuel Arteaga Martínez
Isabel García Peláez
Laura G. Flores Peña
Adolfo Leyva Rendón

OBJETIVOS

- Describir las etapas principales del desarrollo de los miembros superiores e inferiores y el momento en el que ocurren.
- Conocer los diferentes factores que regulan el crecimiento de los miembros, sus ejes y la diferenciación de las diferentes estructuras que los integran.
- Caracterizar algunas enfermedades congénitas de los miembros, identificando sus manifestaciones clínicas y relacionándolas con los procesos del desarrollo embrionario de los que podrían originarse.

INTRODUCCIÓN

Los miembros o extremidades son estructuras pares que surgen de las paredes del cuerpo y cuya finalidad es realizar funciones mecánicas diversas que les permiten una amplia variedad de movimientos. Tenemos dos miembros superiores y dos miembros inferiores. Los miembros superiores se proyectan lateralmente desde el tórax, al cual están unidos en su porción superior y lateral a través de la denominada *cintura escapular*; están constituidos morfológicamente por tres segmentos –brazo, antebrazo y mano– que, articulados entre sí, les dan movimiento y fuerza y les permiten realizar múltiples funciones necesarias para nuestra vida cotidiana. Los miembros inferiores, por su parte, surgen de la parte baja del cuerpo, al cual están unidos por la llamada *cintura pélvica*, estando muy próximos entre sí en su origen; están constituidos también por tres segmentos –muslo, pierna y pie– que, articulados entre sí, les dan la fuerza suficiente para sostener el peso de todo el resto del cuerpo en bipedestación, y la movilidad necesaria para permitir el desplazamiento o deambulación que tenemos los seres humanos. Para poder realizar todas estas funciones, los miembros están conformados por un esqueleto óseo complejo con múltiples articulaciones entre sus elementos, una gran cantidad de músculos que les dan la fuerza y el movimiento, vasos sanguíneos que llevan el oxígeno y los nutrientes a todas las células del miembro, y terminaciones nerviosas que los conectan con el sistema nervioso central, lo que permite que su función sea controlada de forma consciente y voluntaria; todos estos elementos están incluidos en un tejido conjuntivo y cubiertos por la piel.

Los miembros se forman fundamentalmente durante la etapa embrionaria somítica, es decir, entre la cuarta y octava semana, y continuarán su desarrollo durante toda la etapa fetal, preparándose para asumir su función en la vida posnatal. Cuando el niño nace, si bien ya tiene totalmente conformados sus miembros, estos aún necesitan un mayor grado de maduración y control de su función por parte del sistema nervioso central. Su morfogénesis obedece a un proceso complejo y aún no bien conocido que determina el lugar y el momento en el que se formarán sus diferentes componentes y segmentos, y cómo estos interactuarán unos con otros para coordinar su desarrollo. Durante su morfogénesis, los miembros superiores e inferiores pasan por las mismas etapas,

pero estas no ocurren al mismo tiempo, ya que los miembros superiores normalmente van 1 o 2 días por delante en su desarrollo respecto a los miembros inferiores. Por tal motivo, en este capítulo se tratarán de manera simultánea, resaltando solo aquellos momentos o situaciones específicos que sean diferentes y que lo ameriten para entender su morfología o función definitiva.

FORMACIÓN DE LOS MIEMBROS

Los miembros pasan por tres etapas o fases: brote o yema, aleta corta y pala o remo. Esta última se continúa con la liberación de los dedos y la rotación del miembro. Para el buen desarrollo de los miembros existe una interacción recíproca entre el ectodermo y el mesodermo, donde el ectodermo controla el crecimiento y el mesodermo la morfogénesis.

Los miembros comienzan su desarrollo en la cuarta semana, cuando un grupo de células mesenquimatosas procedentes de la hoja somática del mesodermo lateral se condensan en la porción ventrolateral del cuerpo del embrión. Del mesodermo somático se originan las células que forman los cartílagos, huesos, vasos sanguíneos y tejido conjuntivo de los músculos, mientras las células musculares esqueléticas se originan del mesodermo somítico.

En el mesodermo somático correspondiente al miembro superior se expresan los genes *HOX4* y *HOX5* que, junto con el ácido retinoico, regulan la expresión del gen *TBX-5* que es esencial para el desarrollo del miembro superior. Para el desarrollo del miembro inferior es fundamental la expresión, en el mesodemo somático, de los genes *PITX-1* y *TBX-4* que está regulada por el factor de transcripción ISLET1.

Para la formación de la yema o brote de los miembros son esenciales la función de los genes *TBX-5* (miembro superior) y *TBX-4* (miembro inferior), que inician la misma cascada de señalización que representa la producción del factor de crecimiento fibroblástico 10 (FGF-10, *fibroblast growth factor 10*) en el mesodermo somático. El FGF-10 induce la expresión de Wnt en el ectodermo suprayacente, lo que conduce a su engrosamiento formándose así la cresta ectodérmica apical. En la cresta ectodérmica apical se produce el FGF-8, que mantiene la produción del FGF-10 en el mesodermo; esta retroalimentación entre FGF-8 y FGF-10 controla el crecimiento de la yema.

A partir de ese momento se desarrolla un primordio interactivo mesodermo-ectodérmico en el que el mesodermo actúa como el inductor primario y el ectodermo como el inductor secundario. Ello se ha podido demostrar mediante experimentos de supresión y trasplante del mesodermo o del ectodermo de esa región del primordio:

- Si se quita el mesodermo y se deja el ectodermo, *el miembro no se forma.*
- Si se trasplanta ese mesodermo a otra región, *se forma un miembro supernumerario.*
- Si se quita el ectodermo y el mesodermo se cubre con ectodermo de otra región, *el miembro sí se forma.*
- Si se trasplanta el fragmento del ectodermo que se quitó en otra región del embrión, *no se forma miembro supernumerario.*

Como ya se mencionó, la cresta ectodérmica apical es un engrosamiento ectodérmico que se forma a lo largo del borde libre del primordio de los miembros (**Figura 19-1B**); debajo de esta cresta se observa un mesénquima uniforme de origen mesodérmico. Existen evidencias de que la cresta ectodérmica apical interactúa con el mesénquima subyacente, actuando como centro organizador del eje proximodistal del miembro y constituyendo el principal promotor del crecimiento del miembro, mientras que el mesénquima es el que regula la morfogénesis de la extremidad. La cresta ectodérmica apical forma un epitelio multiestratificado con numerosas uniones comunicantes y desmosomas, que va aumentando su espesor alcanzando su máximo hacia el día 33, a partir del cual comienza a decrecer coincidiendo con la remodelación del extremo distal del miembro para formar la mano o el pie. Una lámina basal se interpone entre este epitelio y el mesodermo subyacente. En la actualidad se sabe que para el desarrollo de la cresta ectodérmica apical es indispensable la participación de una pequeña zona del mesodermo conocida como *zona de actividad polarizante* (ZAP).

La ZAP es una pequeña región ubicada en la parte caudal del primordio del miembro encargada de mantener la estructura y función de la cresta ectodérmica apical (**Figura 19-1C**). Esta zona actúa como un centro emisor de señales a través del *Sonic Hedgehog* (SHH), y determina la organización del miembro en su eje anteroposterior. Si no se forma la zona de actividad polarizante o si el *SHH* no se expresa, entonces la cresta ectodérmica apical involuciona y deja de crecer el miembro; a su vez, la ZAP recibe señales positivas y negativas reguladas por FGF producidos por la cresta ectodérmica apical. La expresión de *SHH* está regulada por el gen *HOX-9* y su expresión específica en la región caudal está regulada por *HOX-5*.

La cresta ectodérmica apical, para poder ejercer su función como organizador del eje proximodistal, envía señales moleculares al mesénquima, el cual queda justo por debajo de ella formando la llamada *zona de progreso*, cuyas células se dividen muy activamente sin diferenciarse en ninguna estirpe celular. Conforme crece el miembro, las células de esta zona de progreso que quedan en posición más proximal van dejando de recibir las señales moleculares de la cresta ectodérmica (debido a la distancia entre ambas estructuras), lo que determina que esas células comiencen a diferenciarse para formar los cartílagos que darán origen al esqueleto del miembro. Las células de la zona de progreso, mientras están bajo la influencia de la cresta ectodérmica apical, expresan el gen *MSX-1*, el cual deja de expresarse en cuanto estas células ya no reciben la influencia molecular de la cresta.

Durante su formación, los miembros pasan por varias etapas y, como ya se mencionó, los miembros superiores van ligeramente más adelantados en su formación que los inferiores, cuya morfología es uno de los criterios que se consideran para identificar el estadio del desarrollo de un embrión (**Capítulo 10**, **Figura 10-7**).

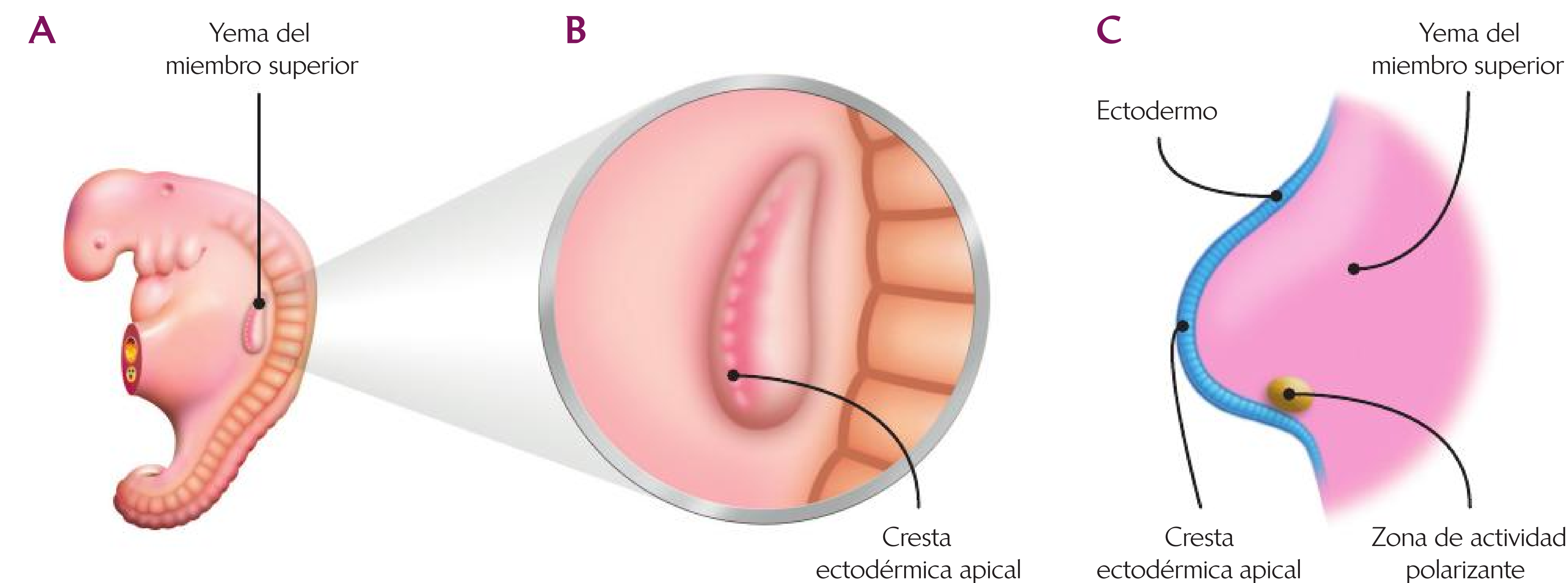


Figura 19-1. Etapa de brote o yema. **A.** Embrión del estadio 12 (cuarta semana) en el que ha aparecido ya la yema de los miembros superiores. **B.** Cresta ectodérmica apical a todo lo largo del borde libre de la yema del miembro. **C.** Zona de actividad polarizante en la yema del miembro

Etapas en la formación de los miembros

Desde el punto de vista de su morfogénesis, los miembros pasan por tres etapas durante su desarrollo: brote o yema, aleta corta y pala o remo. Al finalizar la etapa de pala o remo, se forman y liberan los dedos y los miembros giran aproximadamente 90° con respecto al tronco para alcanzar su posición espacial definitiva.

1. **Etapa de brote o yema.** La primera manifestación morfológica del desarrollo de los miembros ocurre al final de la cuarta o principios de la quinta semana, en la que aparecen los brotes o yemas de los miembros superiores. Estas yemas son los primordios de los miembros y se observan de manera simétrica en las paredes laterales del cuerpo como un pequeño abultamiento ocasionado por la condensación del mesénquima que queda por debajo del ectodermo (**Figura 19-1A**). A lo largo del borde libre de la yema se aprecia la cresta ectodérmica apical (**Figura 19-1B**). Aproximadamente un día más tarde se percibe la misma morfología en los miembros inferiores.
2. **Etapa de aleta corta**. Durante la quinta semana, los miembros crecen por la proliferación del mesénquima y adoptan la forma de una aleta corta en la que no es posible distinguir subsegmentos (**Figuras 19-2 y 19-3**). En esta etapa, el mesénquima de los miembros se ve uniforme, como en la etapa previa, con sus células incluidas en una matriz laxa de fibras de colágeno y una sustancia granular con gran cantidad de ácido hialurónico y glucoproteínas. Aunque indistinguibles morfológicamente, este mesénquima está compuesto por células de diferente procedencia: al principio solo hay células derivadas de la placa somática del mesodermo lateral, que darán origen al esqueleto, tejido conjuntivo y vasos sanguíneos; después llegan células que migran desde las somitas, que se diferenciarán en células musculares; y finalmente también llegarán células de las crestas neurales que formarán células de Schwann y melanocitos.
3. **Etapa de pala o remo.** Ocurre durante el final de la quinta semana y el transcurso de la sexta. Durante esta etapa, el miembro se aplana en su extremo distal formando la placa de la mano y el pie, con lo que ya es posible distinguir dos porciones en el miembro: la proximal, de forma cilíndrica y estrecha, unida al cuerpo del embrión, y la distal, aplanada y ancha en sentido cefalocaudal (**Figura 19-4**). Al finalizar la sexta semana, en el estadio 17 (días 41-43), en la placa de la mano comienzan a observarse muescas en el borde libre de la placa y unas leves condensaciones de mesénquima en dirección proximodistal (**Figura 19-5**). Las condensaciones reciben el nombre de *radiaciones digitales*, y se van a ir haciendo cada vez más evidentes durante la séptima semana, indicando el número y posición de los futuros dedos (**Figuras 19-6 y 19-7**). El tejido que queda interpuesto entre las radiaciones digitales se llama *membrana interdigital*, y en los humanos tendrá que desaparecer para permitir que los dedos queden separados unos de otros. También hacia la mitad de la séptima semana es posible ya distinguir en los miembros superiores los tres segmentos que lo integran: brazo, antebrazo y mano (**Figura 19-7**), y al final de esa misma semana los tres segmentos que componen el miembro inferior: muslo, pierna y pie (**Figura 19-8**).

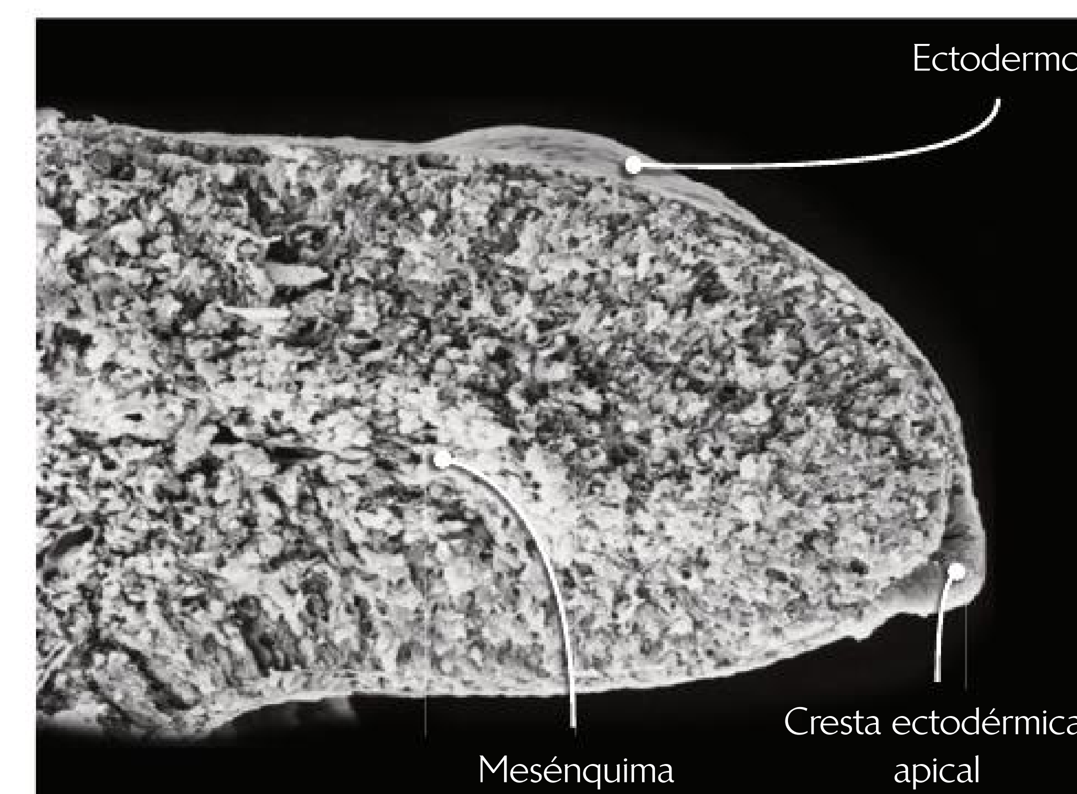
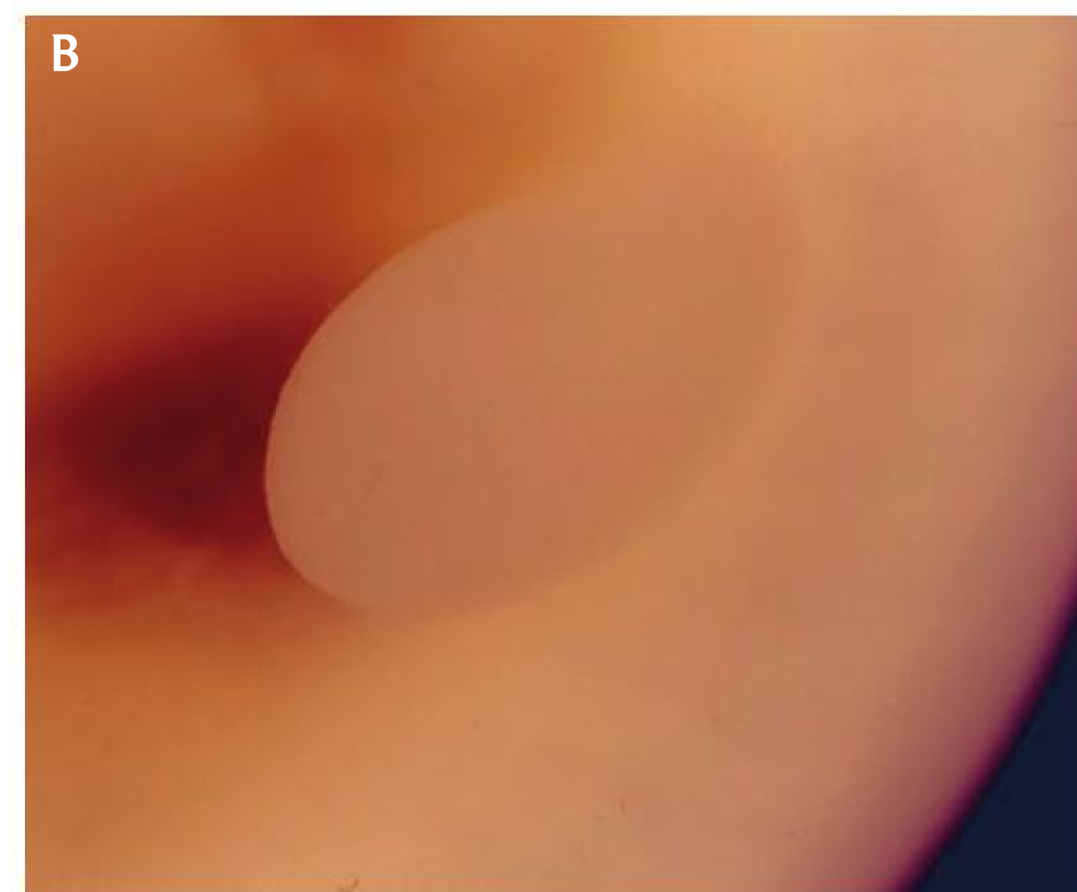


Figura 19-2. Etapa de aleta corta. Fotomicrografía electrónica de barrido de un corte sagital del miembro. Obsérvense la cresta ectodérmica apical y el mesénquima uniforme en el interior





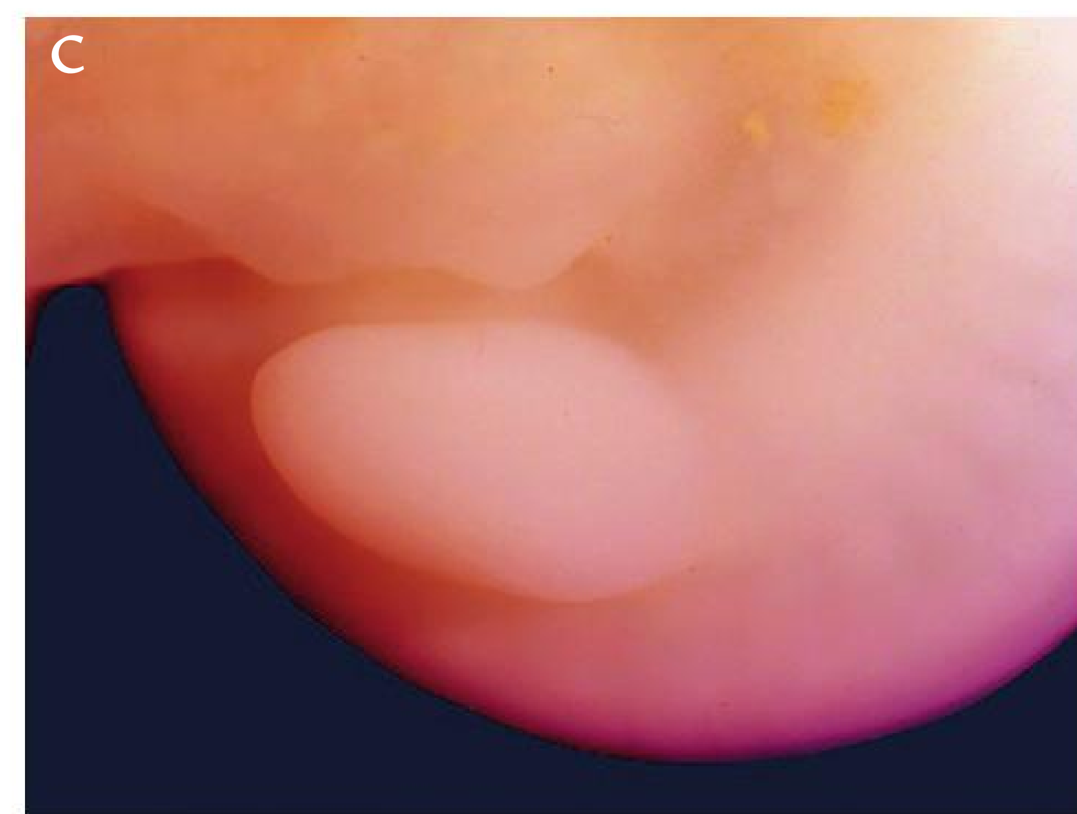


Figura 19-3. Etapa de aleta corta. **A.** Embrión humano del estadio 14 (quinta semana). **B.** Acercamiento del miembro superior izquierdo. **C.** Acercamiento del miembro inferior izquierdo. Nótese la posición y morfología de los miembros





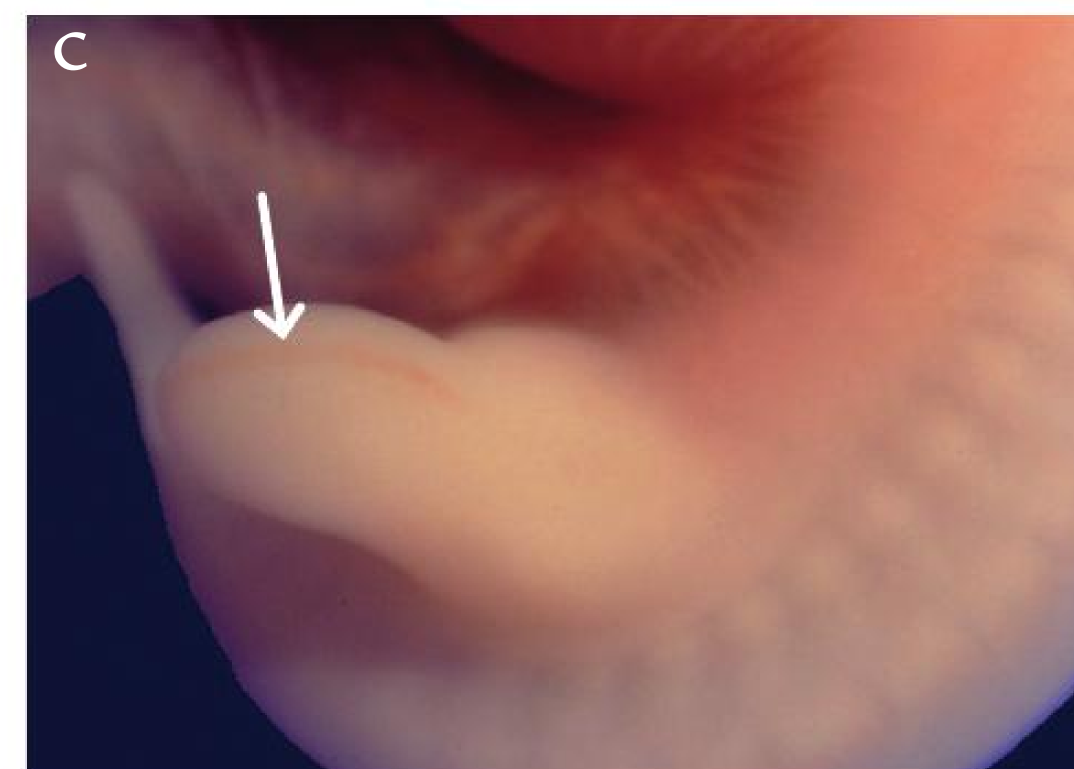


Figura 19-4. Etapa de pala o remo. **A.** Embrión humano del estadio 16 (sexta semana). **B.** Acercamiento del miembro superior izquierdo. **C.** Acercamiento del miembro inferior izquierdo. Nótese la posición y morfología de los miembros; en el miembro superior se distingue con toda claridad la placa de la mano y en ambos la cresta ectodérmica apical (*flechas*)



Figura 19-5. Etapa de pala o remo. Embrión humano del estadio 17 (sexta semana). Obsérvense las muescas que han aparecido en el borde libre de la placa de la mano

Formación y liberación de los dedos

En la sexta semana se forman las radiaciones digitales por la condensación de células mesenquimatosas que expresan *SOX-9*. La expresión de *SOX-9* es regulada positivamente por ligandos BMP (de *bone morphogenetic protein*) e inhibida por Wnt que se produce en las membranas interdigitales, y esto determina la formación de los primordios de los dedos. Este sistema de regulación está modulado por factores de transcripción HOX y FGF.

En la séptima semana, a partir del estadio 19, comienza un proceso de muerte celular programada en la membrana interdigital que está entre las radiaciones digitales de la mano, iniciándose la separación de los dedos (**Figura 19-8**); lo mismo ocurre, a partir del estadio 20, en la membrana interdigital que une los dedos del pie (**Figura 19-9**). Este proceso de muerte celular va esculpiendo la cresta ectodérmica apical y modelando los dedos de la mano y del pie. En este proceso de muerte celular se ha visto que se activan diferentes genes, tales como *BMP-2*, *BMP-4*, *BMP-7* y *MSX-1*, y un receptor de ácido retinoico. La total liberación de los dedos ocurre hasta la octava semana, en las manos en el estadio 21 (días 52-53) y en los pies en el estadio 22 (días 54-55). Si no ocurre de manera adecuada este proceso de muerte celular, los dedos quedarán unidos parcial o totalmente por una membrana delgada dando lugar a una sindactilia (**Alteraciones de los miembros**).



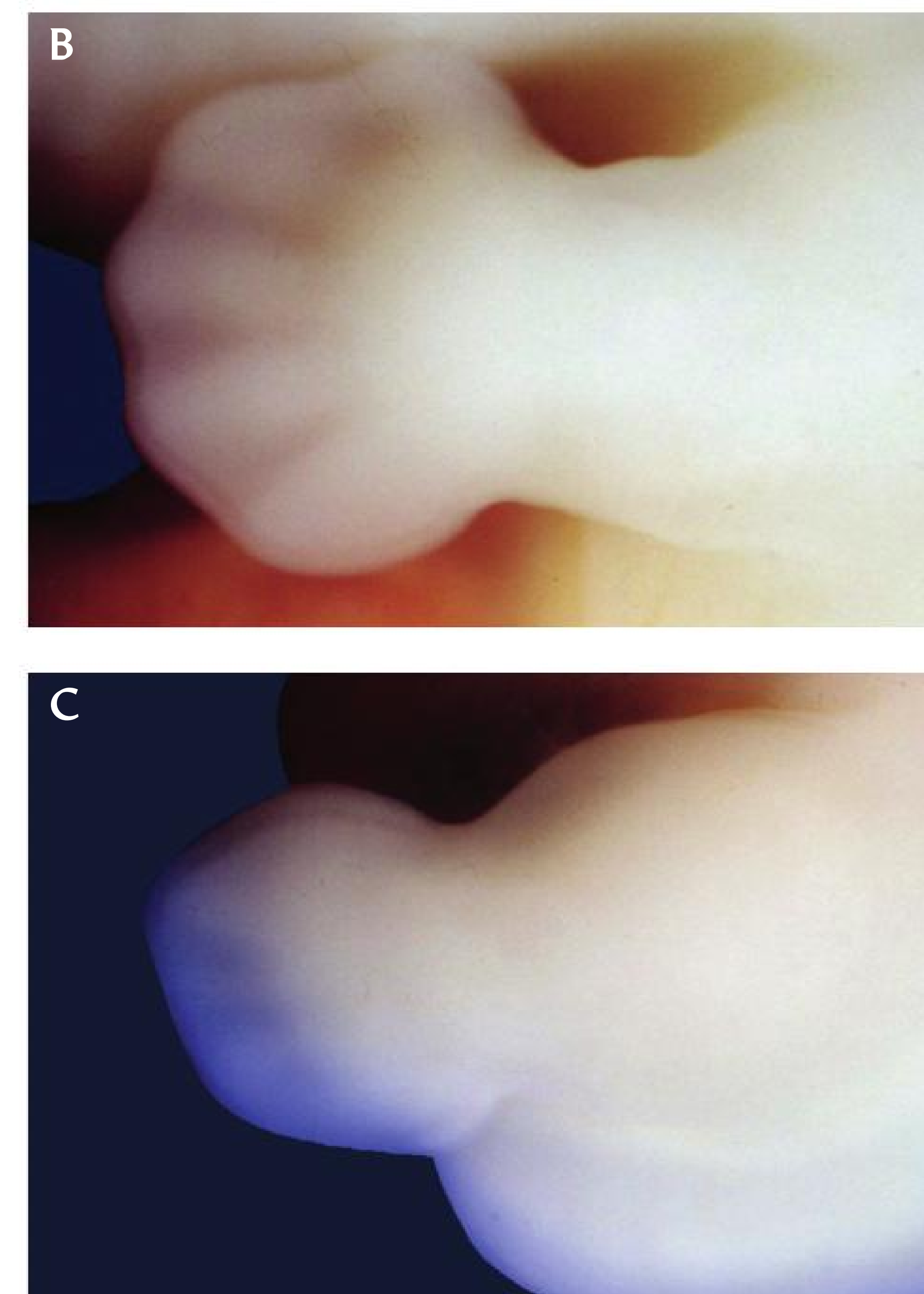


Figura 19-6. Radiaciones digitales. **A.** Embrión humano del estadio 18 (séptima semana). **B.** Acercamiento del miembro superior izquierdo en el que se ve con toda claridad la presencia de las radiaciones digitales en la placa de la mano y entre ellas la membrana interdigital. **C.** Acercamiento del miembro inferior izquierdo en el que apenas comienzan a formarse las radiaciones digitales

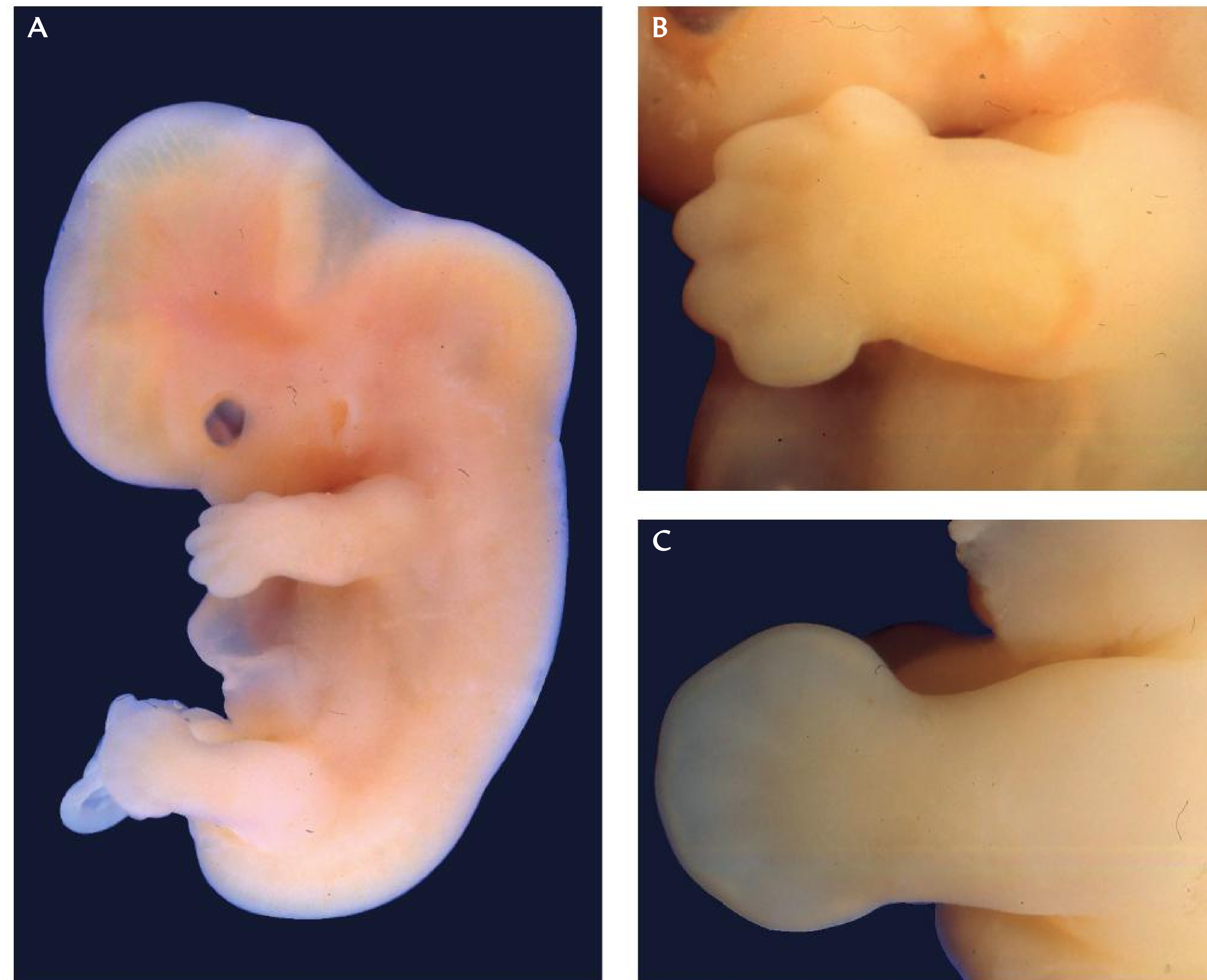


Figura 19-7. Radiaciones digitales. **A.** Embrión humano del estadio 19 (séptima semana). **B.** Acercamiento del miembro superior izquierdo en el que se insinúan ya los tres segmentos del miembro superior: brazo, antebrazo y mano, y en esta última muy marcadas y prominentes las radiaciones digitales y entre ellas la membrana interdigital. **C.** Acercamiento del miembro inferior izquierdo que muestra ya las radiaciones digitales

Rotación de los miembros

Tanto los miembros superiores como los inferiores al principio se proyectan hacia adelante a partir de las paredes laterales del cuerpo. Los miembros superiores, hacia la mitad de la séptima semana y una vez que ya se distinguen el brazo, antebrazo y mano, comienzan a rotar hacia afuera de tal manera que lo que originalmente era el borde cefálico de la placa de la mano quedará finalmente formando el borde externo o lateral de la mano, y lo que era el borde caudal dará lugar al borde interno o medial de la mano. Esta rotación también determina que lo que era la cara interna de la placa de la mano quede finalmente como la cara ventral o anterior de la mano (comúnmente llamada la "palma de la mano"), y que la cara externa de la placa quede como la cara dorsal o posterior de la mano; este giro también determina que la flexión del antebrazo con el brazo se realice hacia adelante y que el codo quede hacia atrás (**Figuras 19-7 a 19-10**). Mientras esto ocurre, los miembros inferiores 1 o 2 días más tarde también empezarán a rotar pero en dirección inversa, es decir, hacia adentro, lo que determinará que lo que era el borde cefálico de la placa del pie quede formando el borde interno o medial del pie, y lo que era el borde caudal dé lugar al borde externo o lateral del pie; asimismo, que lo que era la cara interna de la placa del pie quede finalmente formando la planta del pie, y la cara externa de la placa quede como el dorso del pie. Este giro también será responsable de que la flexión de la pierna con el muslo se realice hacia atrás y que la rodilla quede hacia adelante (**Figuras 19-8 a 19-10**).

Esqueleto y articulaciones de los miembros

El esqueleto de los miembros es el encargado de brindar soporte e inserción a los músculos y tendones responsables de dar movimiento a los miembros, y está compuesto por diferentes huesos en cada segmento del miembro que son equivalentes en los superiores y en los inferiores. De todos los tejidos que componen los miembros, el esqueleto es el primero en mostrar signos de diferenciación, los cuales comienzan en la cuarta semana (**Capítulo 17**). Todos los huesos que forman el esqueleto apendicular se desarrollan a partir de moldes cartilaginosos y, por lo tanto, su osificación será endocondral (**Figura 19-11**), a excepción de

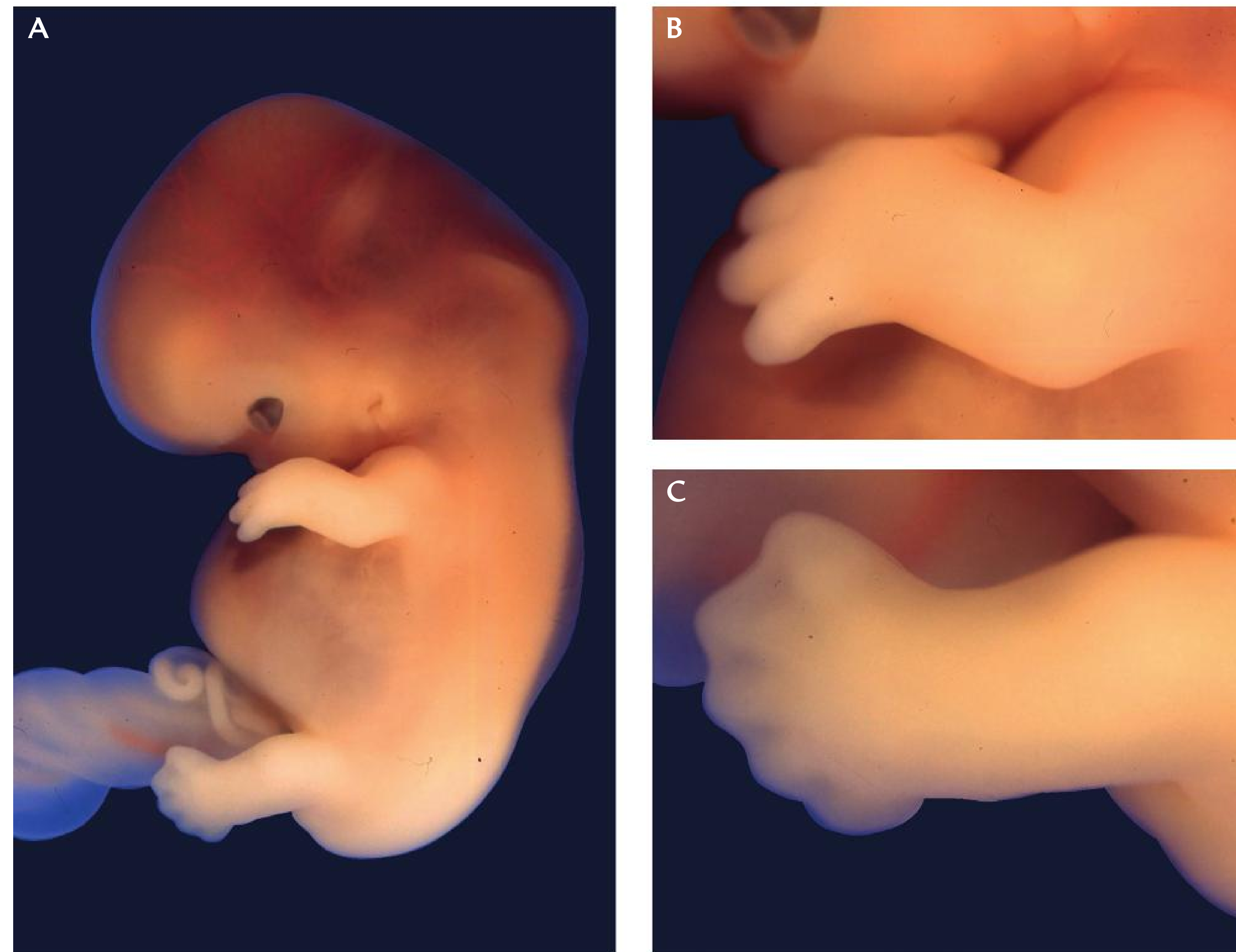


Figura 19-8. Inicio de la liberación de los dedos de la mano. **A.** Embrión humano del estadio 20 (séptima semana). **B.** Acercamiento del miembro superior izquierdo en el que se distinguen con claridad brazo, antebrazo y mano, y en esta última los dedos han comenzado a separarse debido a la muerte celular fisiológica de la membrana interdigital. **C.** Acercamiento del miembro inferior izquierdo que muestra las radiaciones digitales y las muescas en el borde libre. Nótese que tanto los miembros superiores como los inferiores han comenzado a rotar en sentido inverso unos de los otros

las clavículas, que tienen osificación intramembranosa y forman parte de la cintura escapular. La osificación de los huesos largos que integran el esqueleto de los miembros empieza en la octava semana formando los centros de osificación primarios a nivel de la diáfisis, y será hasta la vida posnatal cuando aparezca la mayoría de los centros de osificación secundarios en las epífisis de los huesos. Mientras no se osifiquen y se unan los centros primarios y secundarios, queda entre ellos una banda de cartílago activo, la placa de crecimiento, la cual permitirá el crecimiento del hueso durante la infancia y la adolescencia.

Las articulaciones del esqueleto de los miembros se producirán por división transversal de los moldes precartilaginosos, y no por aposición de dos elementos cartilaginosos separados. Su primera manifestación es la aparición de cúmulos celulares densos dispuestos transversalmente en el molde precartilaginoso; la condensación va seguida de muerte celular y cambios en la matriz extracelular. A ambos lados de la zona de necrosis se forma un cartílago articular, y entre ellos una hendidura llena de líquido. Algunas condensaciones adicionales de células mesenquimatosas darán lugar a la cápsula articular, los ligamentos y los tendones.

Músculos de los miembros

La musculatura de los miembros deriva de las células premiogénicas del dermomiotomo de la somita, que migran a esta zona por la acción de un factor de dispersión secretado por las células mesenquimatosas proximales de la futura extremidad. Las células premiogénicas, indistinguibles morfológicamente en un principio de las otras células de la región, comienzan a expresar *PAX-3* y a diseminarse por todo el miembro; esta migración de las células premiogénicas se mantiene al mismo ritmo conforme se incrementa la longitud del miembro. La diferenciación de las células miogénicas está regulada por *Wnt*, *SHH* y *BMP*, expresados por el mesénquima y el ectodermo del miembro.

Poco después de que se forman las condensaciones del cartílago que originará los huesos de los miembros, las células miogénicas se agrupan y dan lugar a dos masas musculares comunes: la precursora de los músculos flexores y la precursora de los músculos extensores. Los componentes tendinosos y el tejido conjuntivo del músculo derivarán del mesodermo de la extremidad.

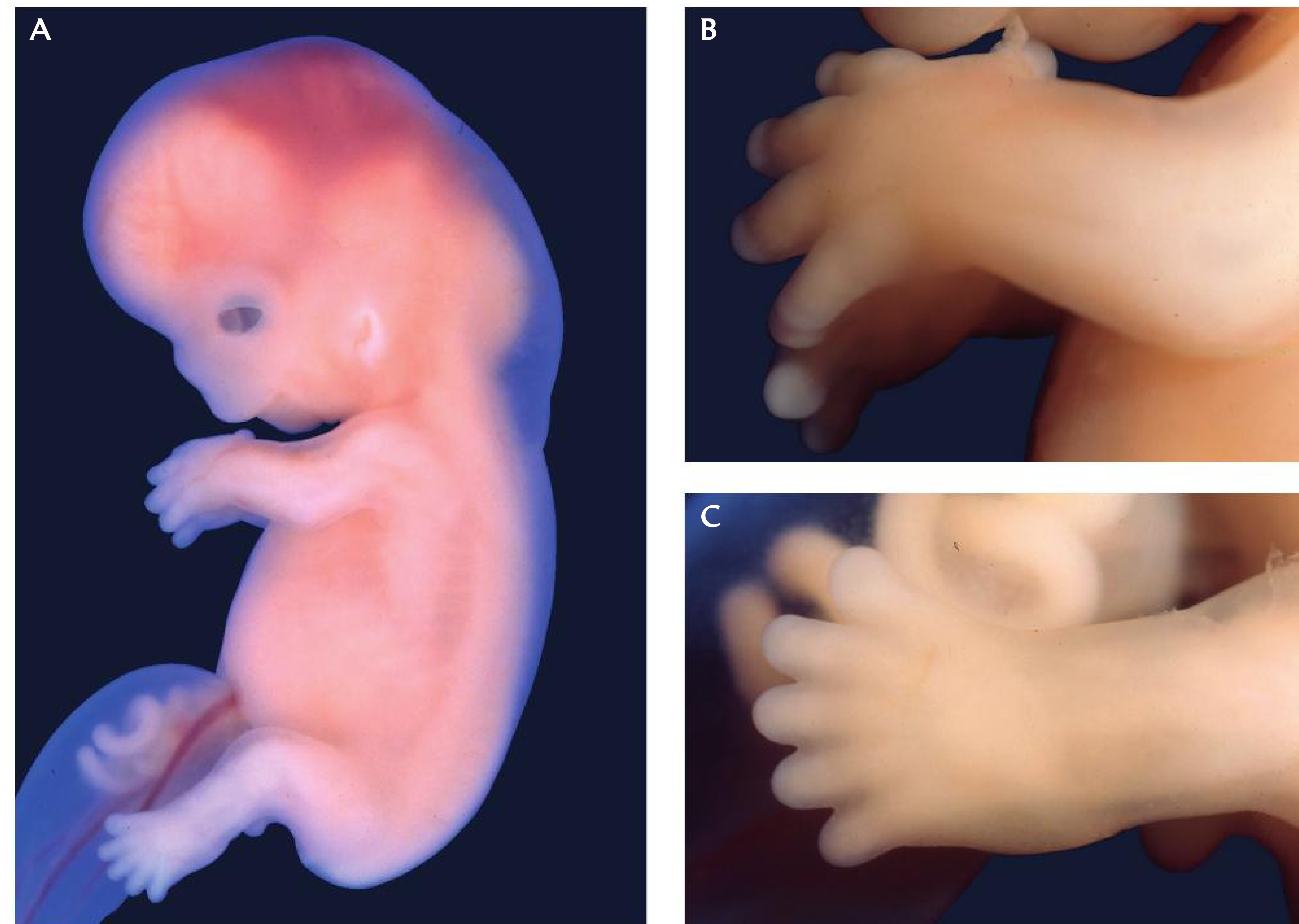


Figura 19-9. Liberación de los dedos de la mano y del pie. **A.** Embrión humano del estadio 22 (octava semana). **B.** Acercamiento del miembro superior izquierdo en el que los dedos se han separado casi por completo. **C.** Acercamiento del miembro inferior izquierdo que muestra los dedos del pie casi libres. La rotación de los miembros ya es clara

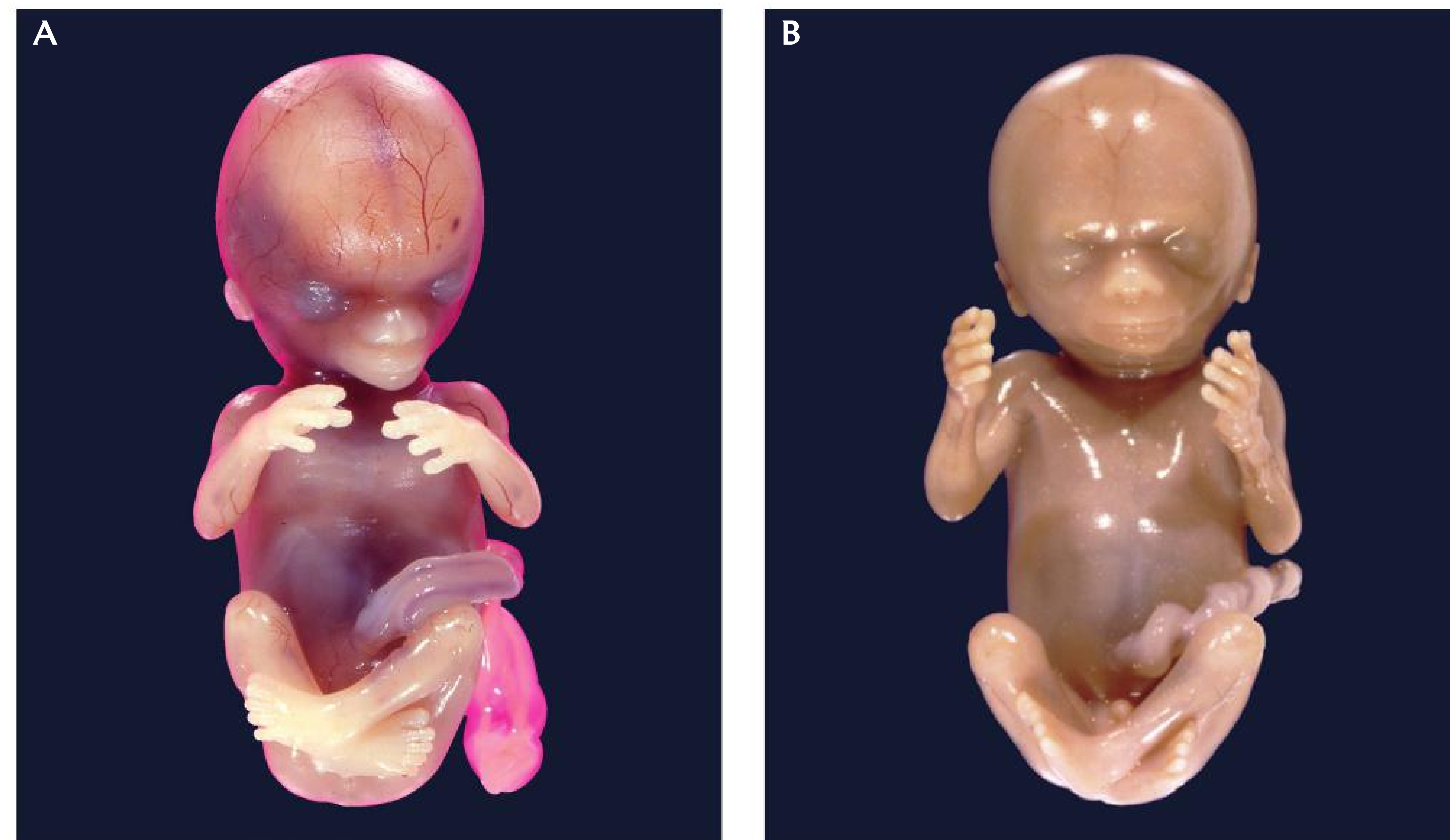


Figura 19-10. Fetos humanos en una vista ventral. **A.** Feto de 10 semanas. **B.** Feto de 13 semanas. La rotación de los miembros ha terminado, llevando a los codos a su posición normal dorsal (posterior) y a las rodillas a su ubicación normal ventral (anterior)

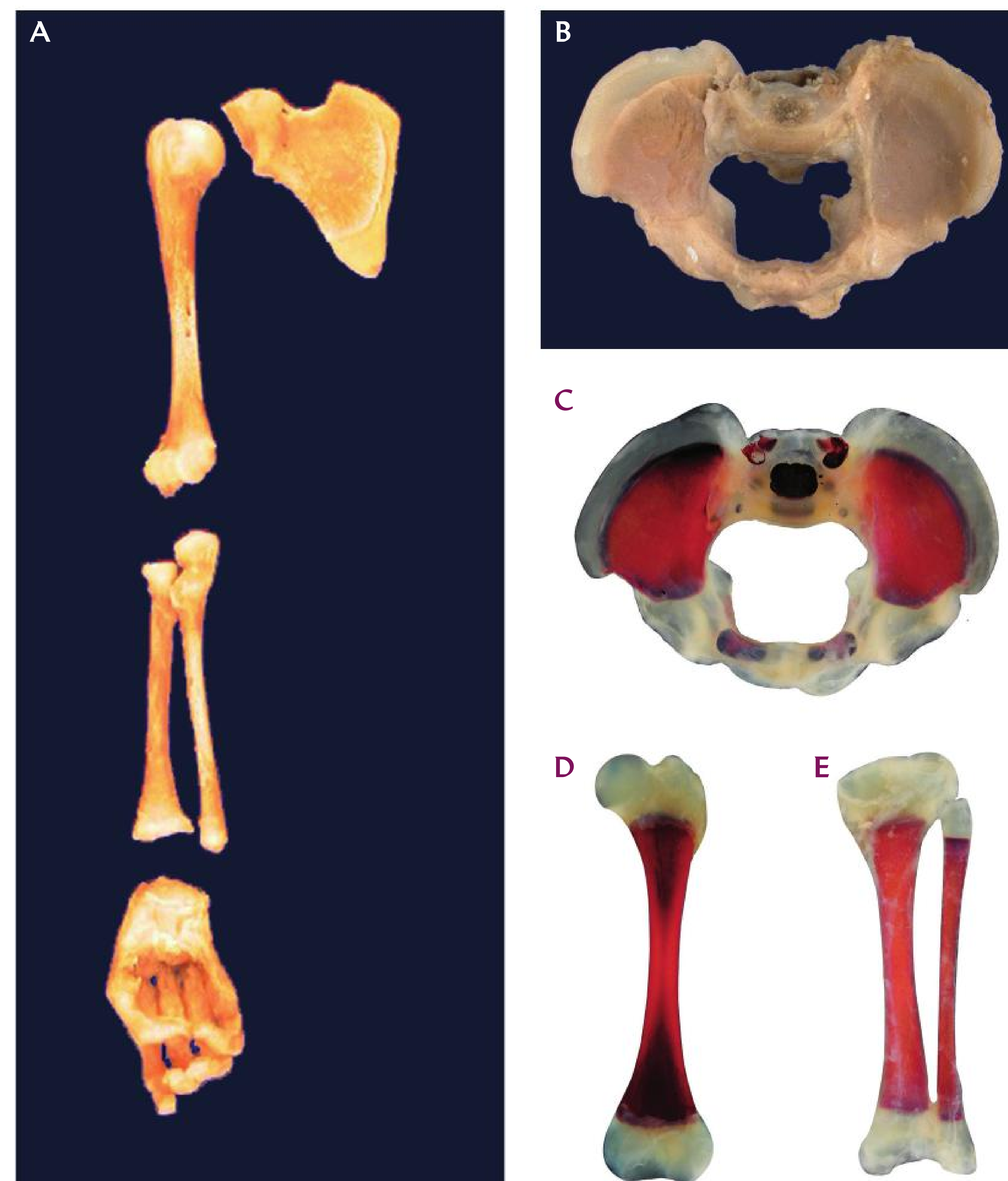


Figura 19-11. Esqueleto fetal de 28 semanas. **A.** Esqueleto del miembro superior derecho. **B.** Pelvis vista desde arriba. **C.** La misma pelvis a la que se le realizó proceso de transparentación y tinción con rojo de alizarina. **D.** Fémur. **E.** Tibia y fíbula. Las dos últimas también con la técnica de transparentación y tinción con rojo de alizarina

Inervación y vascularización de los miembros

La inervación de los miembros proviene de axones motores originados en la médula espinal, los cuales llegan a la yema de los miembros en la quinta semana y se van introduciendo en las masas musculares primitivas. Aparentemente, la entrada y distribución de las fibras nerviosas es guiada por señales locales de las células mesenquimatosas de la región. Se ha visto que los axones sensitivos entran en la extremidad después que los motores, a los que utilizan como guía. De igual forma, llegan células de las crestas neurales que penetran en la extremidad y dan origen a las células de Schwann, que proveerán el recubrimiento de mielina a todas las fibras nerviosas. La formación de la unión neuromuscular se establece a través de un diálogo molecular entre la terminación nerviosa y la célula muscular, en el que interviene también la célula de Schwann. Antes de que la terminación nerviosa entre en contacto con la célula muscular, se inicia la formación de la unión neuromuscular en la célula muscular que expresa en su membrana (membrana postsináptica) los receptores de la acetilcolina que guían a la terminación nerviosa para establecer contacto con la célula muscular. La terminación nerviosa (membrana presináptica) secreta el proteoglucano agrina, que se une a un receptor de la membrana postsináptica y estimula la agrupación de los receptores de la acetilcolina.

La vascularización de los miembros se realiza por ramas arteriales segmentarias que surgen desde la aorta, por ramas venosas que desembocan en las venas cardinales, y de los angioblastos del mesodermo local.

ALTERACIONES DE LOS MIEMBROS

Las alteraciones de los miembros son muy frecuentes, presentándose en aproximadamente 6 de cada 10 000 recién nacidos vivos, y son un poco más frecuentes las que afectan a los miembros superiores. Se asocian con frecuencia con alteraciones de otros sistemas y pueden ser de origen cromosómico (como en la trisomía 18), mutágeno (braquidactilia y osteogénesis imperfecta), teratógeno (talidomida), multifactorial (luxación congénita de cadera), por alteraciones vasculares o isquémicas o por alteraciones mecánicas (oligohidramnios y bridas amnióticas). A continuación se señalan solo algunas que, por su frecuencia o importancia, ameritan una breve descripción, pero el lector debe estar consciente de que existen muchas más de las que aquí se describen, como alteraciones aisladas o como parte de síndromes o complejos polimalformativos.

Amelia-meromelia

La ausencia completa de una extremidad se denomina *amelia*, y la parcial, *meromelia*. Puede comprometer uno o más miembros. La amelia se debe a la falta de desarrollo de la yema del miembro, mientras que la meromelia se origina por la interrupción o alteración de la diferenciación o crecimiento del miembro una vez que ya se había formado el primordio. Si faltan los huesos largos de los miembros, pero sí están presentes las manos o los pies rudimentarios unidos directamente al tronco, entonces de denomina *focomelia*.

Polidactilia-oligodactilia-sindactilia

Bajo estos términos se engloban aquellos casos en los que hay mayor o menor número de dedos en las manos o los pies. Se llama *polidactilia* cuando existen más de cinco dedos en las manos (**Figura 19-12**) o los pies; se debe al desarrollo de una o más radiaciones digitales adicionales en los miembros. En ocasiones, el dedo adicional no tiene un desarrollo muscular adecuado y es un dedo inútil. Con frecuencia es bilateral y rara vez ocurre en los cuatro miembros (**Figura 19-13**). Puede ser hereditaria de tipo dominante.

Por el contrario, se denomina *oligodactilia* cuando faltan uno o más dedos, es decir, existen en uno o más miembros menos de cinco dedos (**Figura 19-14**). Cuando falta el dedo pulgar, se designa como *ectrodactilia*. Generalmente es unilateral y se debe a bridas amnióticas.

La fusión anómala de los dedos se denomina *sindactilia*. Es una alteración frecuente y se presenta en 1 de cada 2 000 recién nacidos vivos. Se produce por la persistencia del mesénquima que se encuentra entre las radiaciones digitales. En ocasiones, los huesos se fusionan, mientras que en la mayoría de los casos solo hay fusión de los tejidos blandos. Cuando solo compromete la piel, se le llama *sindactilia cutánea*.

Mano o pie hendido

También se conocen como anomalías en "pinza de langosta". Se deben a la falta de desarrollo de una o más radiaciones digitales centrales, lo que produce que la mano o el pie se dividan en dos partes que se oponen entre sí, como las pinzas de la langosta. Los dedos restantes pueden estar parcial o totalmente fusionados.

Pie equinovaro

También llamado "pie zambo", es muy frecuente, presentándose en 1 de cada 1 000 recién nacidos vivos; es más habitual en varones. Se caracteriza por que la planta del pie está girada hacia la línea media y el pie se invierte (en aducción y flexión). En la mayoría de los casos es hereditario con patrón de herencia multifactorial.

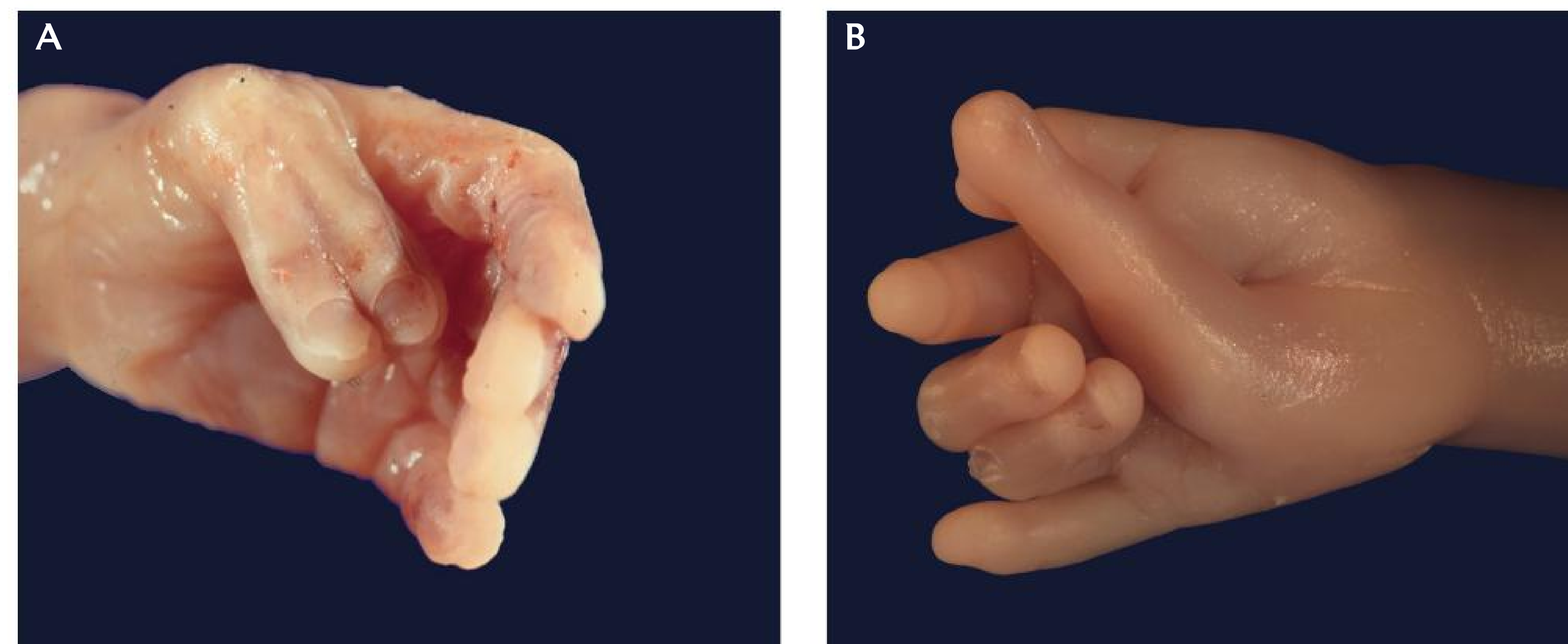


Figura 19-12. Fetos humanos con polidactilia. **A.** Polidactilia en la mano izquierda de un feto de 16 semanas del sexo femenino; obsérvese la duplicación del dedo pulgar. **B.** Polidactilia en la mano derecha de un feto de 16 semanas del sexo femenino; nótese que el dedo adicional corresponde al dedo meñique

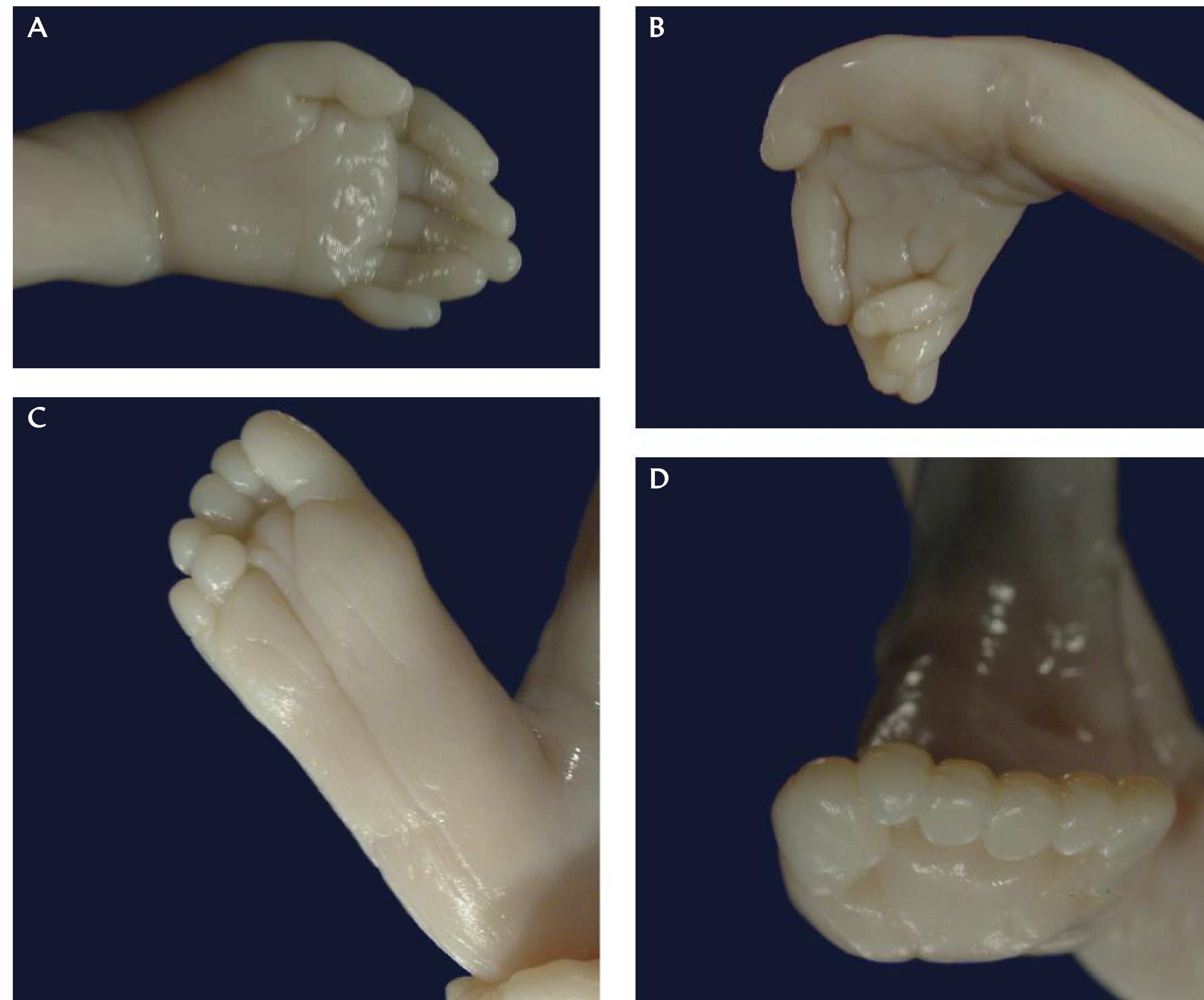


Figura 19-13. Feto humano de 14 semanas del sexo masculino con polidactilia de las cuatro extremidades. **A.** Mano izquierda. **B.** Mano derecha. **C.** Pie derecho. **D.** Pie izquierdo. Nótese en las cuatro la presencia de seis dedos

Luxación congénita de cadera

Anomalía frecuente que afecta la articulación coxofemoral y se presenta en 1 de cada 1500 recién nacidos vivos; es más común en mujeres. Lo habitual es que la luxación se detecte hasta después del nacimiento, pero la alteración estaba ya presente *in utero*. **Tiene un patrón de herencia multifactorial y se considera que** pueden ser dos los principales factores de riesgo: el desarrollo anómalo del acetábulo y de la cabeza del fémur y la laxitud articular generalizada. Su detección temprana es muy importante, ya que de ello depende evitar una discapacidad permanente con medidas ortopédicas sencillas o pequeñas cirugías.

Acondroplasia

Es la forma más frecuente de enanismo. Se presenta en 1 de cada 15000-40000 recién nacidos vivos. Las extremidades son cortas debido a una alteración de las placas de crecimiento durante la vida prenatal. El tronco suele ser corto y la cabeza alargada, con frente abultada y nariz aplanada (**Figura 19-15**). Es



Figura 19-14. Feto humano de 19 semanas del sexo masculino con oligodactilia en los dos pies. Obsérvese la presencia de solo cuatro dedos en cada pie

un trastorno hereditario autosómico dominante debido en el 80% de los casos a una mutación puntual del gen *FGFR3* (receptor del factor 3 de crecimiento de fibroblastos) localizado en 4p16.3. Las mutaciones *de novo* ocurren en la línea germinal paterna y se incrementan con la edad paterna avanzada; el 98% de los pacientes presentan el cambio de una glicina por una arginina en la posición 380 del receptor.

Displasia tanatofórica

Constituye el tipo más frecuente de displasia esquelética mortal y se presenta en 1 de cada 20 000 recién nacidos vivos. Los afectados suelen morir antes de nacer o pocos minutos después del nacimiento por insuficiencia respiratoria (**Figura 19-16**).

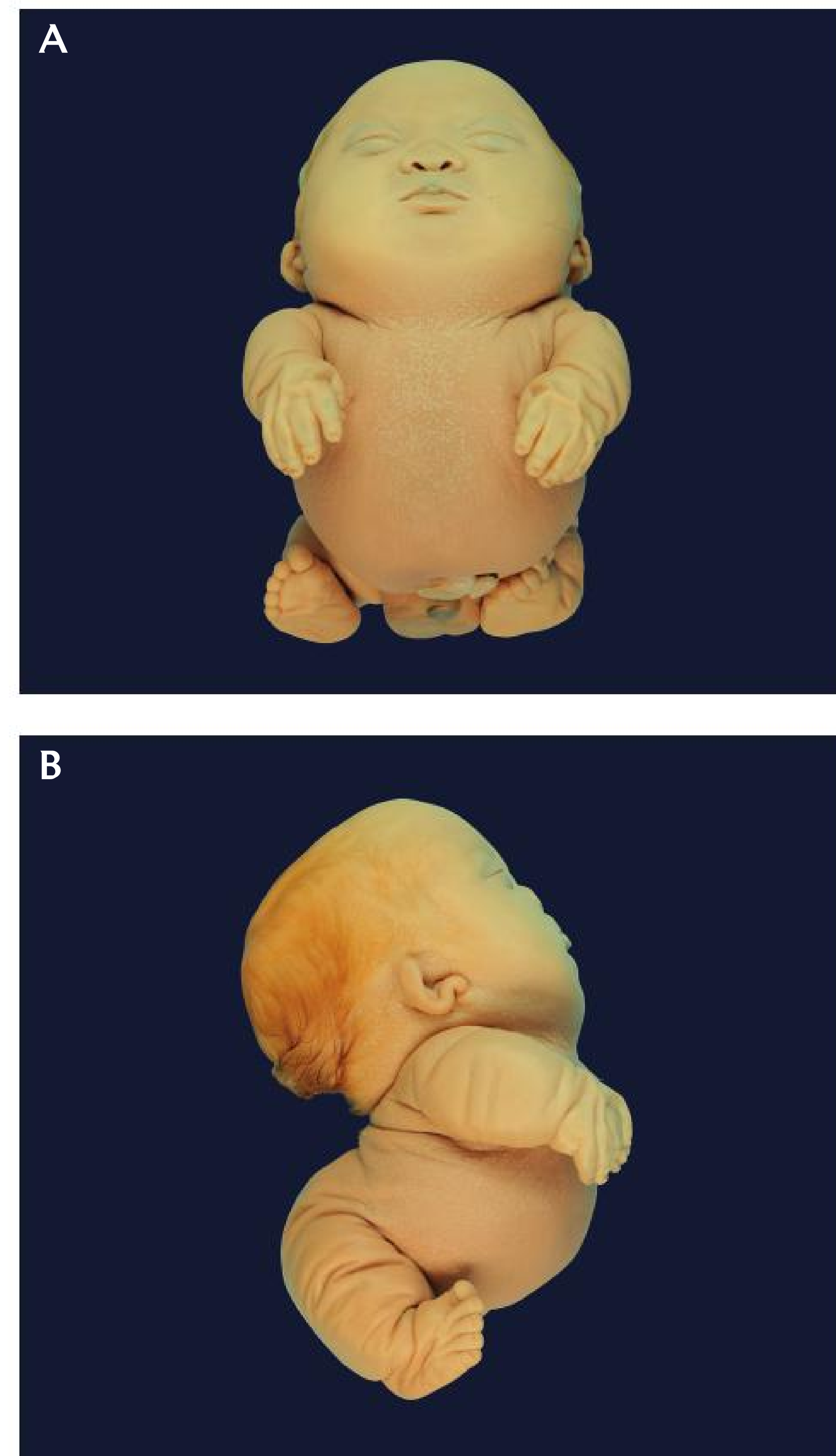


Figura 19-15. Feto humano de aproximadamente 30 semanas del sexo masculino con acondroplasia. **A.** Vista ventral del producto. **B.** Vista lateral derecha. Nótese el acortamiento de los miembros superiores e inferiores y la desproporción de la cabeza en relación con el cuerpo del feto. Especial agradecimiento a la Dra. Jessica González de la Facultad de Medicina de la Universidad de Costa Rica por permitirnos utilizar este caso de la colección de fetos de esa Institución

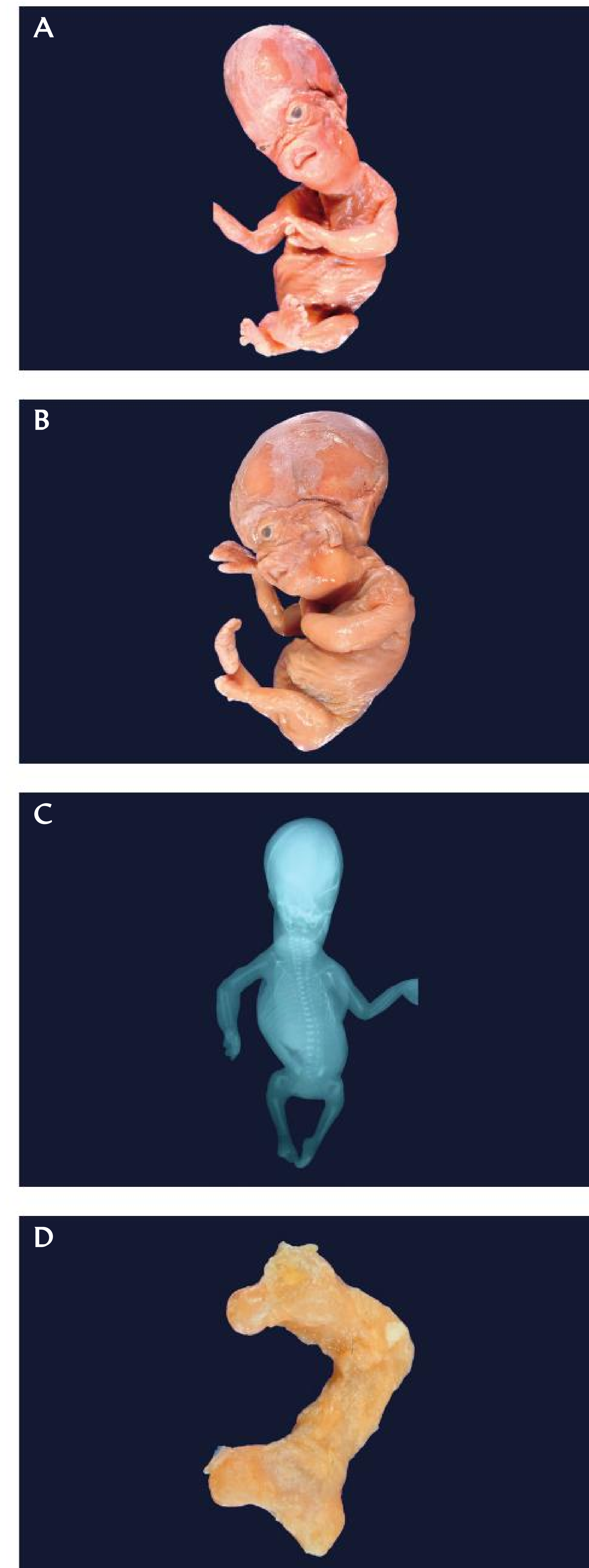


Figura 19-16. Feto humano de 14 semanas del sexo masculino con displasia tanatofórica. **A.** Vista anterior del feto. **B.** Radiografía *post mortem* en proyección anteroposterior. **C.** Vista lateral izquierda del feto. **D.** Fémur izquierdo aislado. Nótense las alteraciones externas del feto y la morfología del fémur (en "B y D") en forma de auricular de teléfono

RESUMEN

- Los miembros comienzan a formarse en la cuarta semana, cuando aparece un brote o yema constituido por una condensación de células mesenquimatosas del mesodermo somático lateral cubiertas por una banda de ectodermo engrosado, la cresta ectodérmica apical.
- Estas células mesenquimatosas comienzan a expresar varios genes que controlarán el desarrollo del miembro. Entre ellos destacan *TBX-5*, que solo se expresa en los miembros superiores, y *TBX-4* y *PITX-1*, que solo lo hacen en los inferiores.
- La cresta ectodérmica apical es el centro organizador del eje proximodistal del miembro y el principal promotor del crecimiento de la extremidad. El mesénquima subyacente será el que controle la morfogénesis del miembro.
- Además de la cresta ectodérmica apical, se forman otras dos zonas importantes que regulan de una u otra manera el desarrollo del miembro: la zona de actividad polarizante y la zona de progreso.
- La zona de actividad polarizante está situada en la parte caudal y proximal del primordio, determina la organización del eje anteroposterior del miembro y, a través de *SHH*, mantendrá la estructura y función de la cresta ectodérmica apical.
- La zona de progreso estará ubicada justo por debajo de la cresta ectodérmica apical, y será la encargada del crecimiento del miembro y de la formación de los cartílagos precursores del esqueleto de la extremidad.
- Durante su morfogénesis, los miembros pasan por tres etapas: brote o yema, aleta corta y pala o remo. Los miembros superiores van 1 o 2 días adelantados en su desarrollo con respecto a los inferiores.
- Para la formación y liberación de los dedos es necesaria la condensación del mesénquima para formar las radiaciones digitales, así como la muerte celular fisiológica en la membrana interdigital (tejido que une las radiaciones digitales).
- Al final de la etapa embrionaria e inicio de la fetal, los miembros rotan en diferentes sentidos y producen cambios en la posición espacial de sus segmentos que determinan que la flexión del brazo y antebrazo se haga hacia adelante, mientras que la del muslo y la pierna se haga hacia atrás.

AUTOEVALUACIÓN

Visita el sitio web complementario para resolver las siguientes preguntas:

( ) **1.** La principal función de la cresta ectodérmica apical es:
a. Estimular el crecimiento de la yema del miembro
b. Establecer el eje anteroposterior
c. Atraer los plexos capilares hacia la yema
d. Establecer el eje dorsoventral

( ) **2.** El tejido conjuntivo del miembro deriva de:
a. Mesodermo paraaxial
b. Cresta neural
c. Mesodermo lateral
d. Mesodermo somítico

( ) **3.** En el miembro en desarrollo, el producto génico *Sonic hedgehog* (*SHH*) se origina en la:
a. Zona de progreso
b. Zona de actividad polarizante
c. Cresta ectodérmica apical
d. Membrana interdigital

( ) **4.** La sindactilia es una alteración ocasionada por:
a. Persistencia de la membrana interdigital
b. Ausencia de uno o más dedos
c. Acortamiento de los dedos
d. Ausencia de una parte del miembro

( ) **5.** En los miembros, los derivados del mesodermo somítico son:
a. Esqueleto
b. Músculos
c. Nervios
d. Cartílagos

( ) **6.** El desarrollo de los miembros se inicia en la:
a. Segunda semana
b. Cuarta semana
c. Sexta semana
d. Octava semana

( ) **7.** En el desarrollo de los miembros, la morfogénesis es regulada por:
a. Mesénquima
b. Cresta ectodérmica apical
c. Zona de progreso
d. Zona de actividad polarizante

( ) **8.** En relación con la rotación de los miembros es cierto que:
a. La rotación hacia adentro permite la flexión hacia adelante
b. La rotación hacia afuera permite que la rodilla quede al frente
c. La rotación hacia adentro permite que el codo quede hacia atrás
d. La rotación hacia afuera permite la flexión hacia adelante

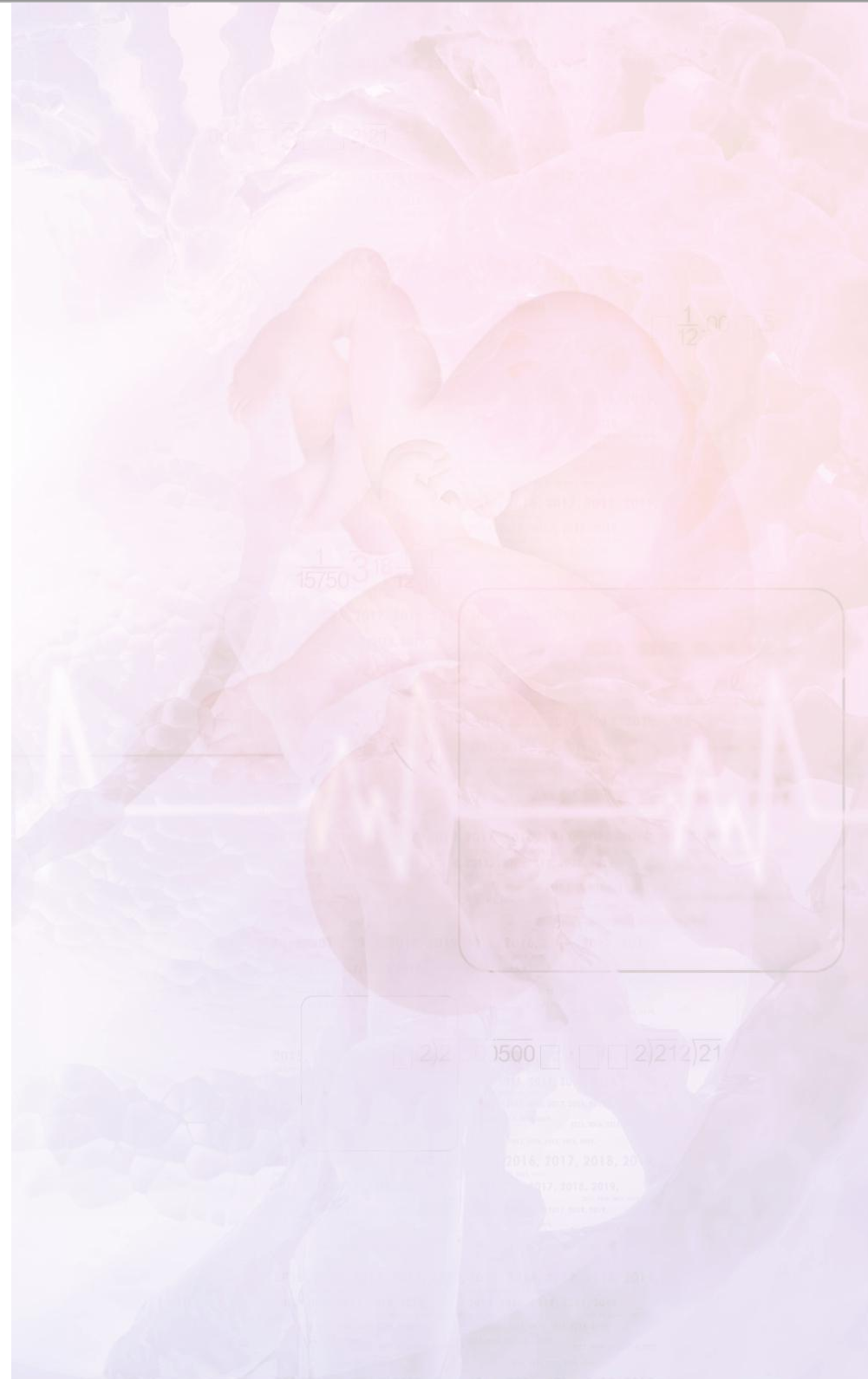
( ) **9.** Estructura que limita la porción ventral de la dorsal del miembro en formación:
a. Cresta ectodérmica apical
b. Zona de actividad polarizante
c. Zona de progreso
d. Membrana interdigital

( ) **10.** Es parte del mesénquima del miembro en formación que se encuentra justo debajo del ectodermo y cuyas células se dividen muy activamente, lo que permite el crecimiento del miembro:

a. Cresta ectodérmica apical
b. Zona de actividad polarizante
c. Zona de progreso
d. Membrana interdigital

 VISITA EL SITIO WEB Y ENCONTRARÁS:

- Figuras
- Casos clínicos
- Embriofetoteca
- Enlaces de interés
- Lecturas recomendadas



CAPÍTULO 20

DESARROLLO DEL SISTEMA DIGESTIVO

Dora Virginia Chávez Corral

OBJETIVOS

- Conocer los cambios y transformaciones del sistema digestivo durante su organogénesis, así como los de sus órganos anexos.
- Integrar el conocimiento del desarrollo normal del sistema digestivo con las alteraciones congénitas conocidas, de modo que permita identificar y explicar el mecanismo de producción de dichas alteraciones.

INTRODUCCIÓN

El sistema digestivo es un conjunto complejo y bien organizado de órganos que anatómicamente está conformado por boca, faringe, esófago, estómago, intestino delgado e intestino grueso. Tiene además dos glándulas anexas que le ayudan a realizar sus funciones y que son también de gran importancia para todo el organismo: hígado y páncreas. Lleva a cabo muchas funciones importantes, incluyendo la digestión, es decir, la transformación de los alimentos para que puedan ser absorbidos y utilizados por las células del organismo. Sus diferentes segmentos se distribuyen en el interior del cuerpo, comenzando por la boca y la faringe, que están a nivel de la cabeza; le sigue el esófago, a nivel del cuello y tórax; y finalmente el resto de ellos, incluyendo las glándulas anexas, alojados en el abdomen y la pelvis. También tiene una función endocrina e inmunitaria. Con excepción de las glándulas anexas, el resto de los componentes del sistema digestivo tienen una forma tubular, por lo que comúnmente se les designa de forma genérica como el *tubo digestivo*. **A lo largo de todo el tubo digestivo, la pared tiene cuatro** capas: mucosa, submucosa, muscular y serosa. Si bien estas capas recubren todo el tubo digestivo, existen variaciones en los diferentes segmentos que lo integran. En la cavidad abdominal, la mayor parte de los órganos del tubo digestivo están recubiertos externamente por una capa serosa transparente, el peritoneo, que los mantiene en su lugar, les permite moverse y evita que se adhieran entre sí.

De las capas internas que forman el tubo digestivo, la mucosa deriva del endodermo, mientras que la submucosa y la muscular derivan del mesodermo esplácnico. Entre el endodermo y el mesodermo tienen lugar importantes interacciones para la diferenciación de las diferentes capas, además de favorecer la formación de vasos sanguíneos y la llegada de células de la cresta neural para formar el sistema nervioso autónomo del intestino. Durante algunas fases del desarrollo del tubo digestivo, el epitelio endodérmico de recubrimiento interno prolifera y ocluye su luz de forma transitoria, para finalmente, después de algunos días, recanalizarse y permitir nuevamente la continuidad de la luz a todo lo largo del tubo digestivo.

Con respecto al peritoneo, que forma la capa externa del tubo digestivo, se origina del mesodermo. En gran parte de su trayecto, el tubo digestivo y sus órganos anexos quedan suspendidos en la cavidad abdominal por una delgada capa de tejido denominado *mesenterio*, que se origina de la capa visceral del mesodermo lateral. Este mesenterio se une a las paredes dorsal y

ventral del cuerpo y también se le llama *meso ventral* y *dorsal*; en otras palabras, el mesenterio adquiere su nombre según el órgano que va a cubrir. Cuando las hojas del mesenterio se separan para rodear un órgano, se denominan simplemente *peritoneo*, y ese órgano es intraperitoneal; por el contrario, si un órgano es desplazado junto con su peritoneo hacia la pared de la cavidad abdominal, se hace retroperitoneal, y la adhesión de estos peritoneos forma una fascia. Hacia la quinta semana del desarrollo desaparece la mayor parte del mesenterio ventral, quedando únicamente en la parte terminal del esófago, el estómago y la parte superior del duodeno. El mesenterio dorsal persiste en su totalidad.

El sistema digestivo comienza a desarrollarse en la etapa embrionaria, durante la cuarta semana, y su morfogénesis principal concluirá alrededor de la décima semana, aunque todavía tendrá cambios importantes durante la etapa fetal que lo preparan para asumir sus funciones después del nacimiento. Dada su complejidad y la gran cantidad de órganos que integran el sistema digestivo, no sorprende saber que sus alteraciones congénitas son de las más frecuentes y de las más variadas que podemos encontrar en los recién nacidos, e incluso algunas de ellas pueden llegar a pasar inadvertidas durante muchos años o incluso toda la vida si no repercuten de manera importante en la función que tiene el órgano afectado.

En este capítulo se comienza por una breve reseña de la formación del intestino embrionario primitivo (**Capítulo 10**), se sigue con la descripción de los diferentes órganos del tubo digestivo siguiendo una secuencia cefalocaudal y, finalmente, se concluye con la formación de las glándulas anexas y el bazo.

INTESTINO EMBRIONARIO PRIMITIVO

El intestino embrionario primitivo se forma durante la cuarta semana como consecuencia del plegamiento o tubulación que experimenta el embrión en ese momento, y que determina que el endodermo intraembrionario y parte del techo del saco vitelino queden incluidos dentro del cuerpo del embrión. Comienza a nivel cefálico, a partir de la membrana bucofaríngea, y termina a nivel caudal, en la membrana cloacal.

Al final de la tercera semana han quedado formadas, reorganizadas y determinadas las tres capas germinativas (endodermo, mesodermo y ectodermo) y principia el plegamiento ventral del embrión. En la cuarta semana, durante el plegamiento cefálico y caudal, el techo del saco vitelino queda incluido dentro del embrión formando el intestino primitivo, con un revestimiento interno dado por las células del endodermo, rodeadas de células del mesodermo. El intestino primitivo se divide en tres porciones: el intestino anterior, el intestino medio y el intestino posterior o caudal (**Figura 20-1**). Los intestinos anterior y posterior forman los extremos del intestino embrionario y terminan en fondo de saco ciego, el intestino anterior en la membrana bucofaríngea y el intestino caudal en la membrana cloacal. El intestino medio mantiene su contacto con lo que queda del saco vitelino a través de una porción que cada vez se va haciendo más estrecha, el pedículo onfalomesentérico o vitelino. Así, se puede considerar que el tubo digestivo se extiende a todo lo largo del intestino embrionario primitivo, desde la membrana bucofaríngea hasta la membrana cloacal. La membrana bucofaríngea cubre al estomodeo (boca primitiva) y la membrana cloacal al proctodeo (fosa anal); a nivel de estas dos membranas, el endodermo que recubre el interior del intestino primitivo se continúa directamente con el ectodermo que recubre el exterior del cuerpo, sin que haya entre ellas células mesodérmicas. La membrana bucofaríngea se romperá en el transcurso de la cuarta semana, mientras que la cloacal lo hará a principios de la séptima.

Del intestino anterior se originarán la faringe, esófago, esbozo laringotraqueal, estómago, primera porción del duodeno, parte craneal de la segunda porción del duodeno, hígado, vesícula biliar, vías biliares y páncreas. Del intestino medio se formarán la parte caudal de la segunda porción del duodeno, tercera y cuarta porción del duodeno, yeyuno, íleon, ciego, apéndice vermiforme, colon ascendente, tercio derecho o proximal y tercio medio del colon transverso. Del intestino posterior provendrán el tercio distal o izquierdo del colon transverso, colon descendente, colon sigmoide, recto y los tercios interno y medio del conducto anal.

TUBO DIGESTIVO

Todos los segmentos del tubo digestivo se desarrollan a partir de la cuarta semana de la cubierta endodérmica del intestino anterior, medio y posterior, y del mesénquima que rodea a cada una de estas porciones del intestino embrionario.

Anatómicamente, el tubo digestivo comprende desde la boca hasta el orificio anal. Sus diferentes segmentos se formarán del endodermo que recubre el interior del intestino anterior, intestino medio e intestino posterior, así como del mesodermo que rodea a cada uno de estos segmentos del intestino embrionario. Los órganos a los que da origen serán descritos a continuación, siguiendo una secuencia cefalocaudal. La boca y la faringe ya fueron estudiadas en el **Capítulo 16**, por lo que ya no serán abordadas en este capítulo.

Esófago

El esófago se puede identificar al inicio de la embriogénesis (cuarta semana), caudal a la cuarta bolsa faríngea y, por lo tanto, al origen del divertículo laringotraqueal. A ese nivel, el esófago se separa de la tráquea en desarrollo por los pliegues traqueoesofágicos que crecen en dirección cefálica; estos, al unirse, forman el tabique traqueoesofágico. De esta manera, el intestino anterior queda dividido en una porción ventral, el primordio respiratorio, y otra dorsal, el esófago (**Figura 20-2A**).

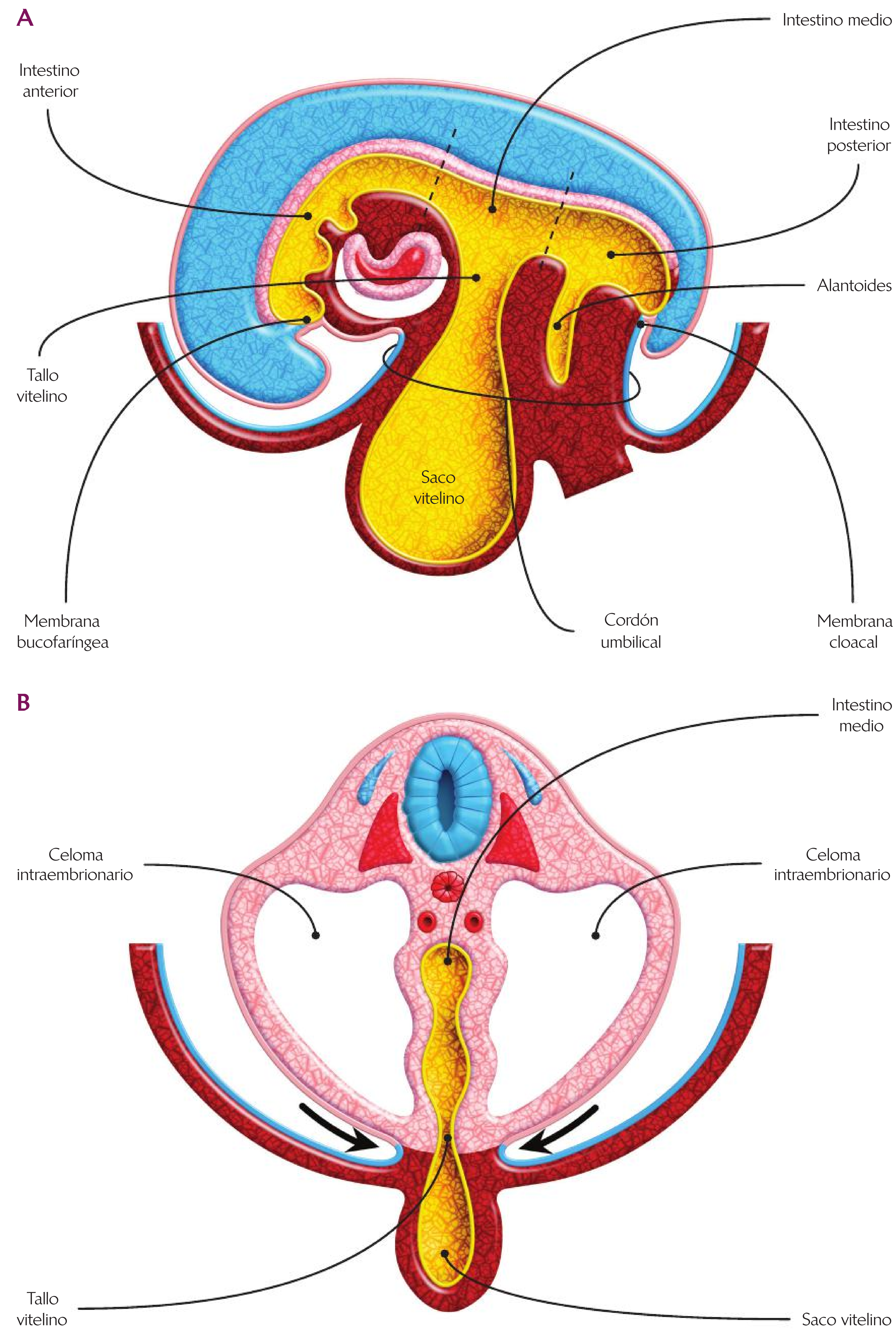


Figura 20-1. Formación del intestino primitivo embrionario. **A.** Corte sagital del embrión al final de la etapa de flexión (cuarta semana), que muestra el intestino primitivo con sus tres porciones: anterior, media y posterior; nótese su relación con el pedículo del tallo vitelino, el cordón umbilical, la membrana bucofaríngea y la alantoides. **B.** Corte transversal del embrión a nivel del tallo vitelino; obsérvese cómo está quedando atrapado el techo del saco vitelino por los pliegues laterales del embrión, rodeado del celoma intraembrionario

Al principio el esófago es corto, pero luego se alarga cuando el corazón y los pulmones crecen y descienden. En el transcurso de la séptima semana alcanza la longitud relativa que presentará en la edad adulta, ya que crece más rápido que el embrión (**Figura 20-2B,C**). El esófago se encuentra separado de la columna vertebral por el espacio retroesofágico, que le permite cierto desplazamiento, y no posee mesenterio propiamente dicho. La estructura del esófago, al igual que la de todo el tubo digestivo, se organiza en capas bien definidas. La capa interna es la mucosa, que consta de un epitelio derivado del endodermo; a las 10 semanas, este epitelio forma un epitelio cilíndrico ciliado, pero entre las semanas 20 y 25 es sustituido por un epitelio plano estratificado típico del esófago maduro. Esto comienza en la parte media del esófago y se continúa cefálica y caudalmente. Del mesodermo esplácnico que rodea al esófago se forman las siguientes capas de la mucosa: la lámina propia y la muscular de la mucosa, así como la submucosa, que es una capa gruesa de tejido conjuntivo denso, y finalmente la muscular. El esófago, en sus dos terceras partes superiores, está constituido por músculo estriado derivado del mesénquima de los últimos arcos faríngeos y es inervado por el nervio vago; su tercio inferior es de músculo liso derivado del mesodermo visceral y es inervado por el plexo visceral.

En las etapas iniciales del desarrollo del esófago, el epitelio prolifera y oblitera parcial o totalmente la luz esofágica, recanalizándose al final del período embrionario (**Figura 20-3**); este fenómeno de obliteración-recanalización ocurrirá también a otros niveles del tubo digestivo. Durante su descenso, el esófago rota 90° en sentido horario, con lo cual el lado derecho del esófago queda dorsal y el lado izquierdo ventral.

Durante su desarrollo, el esófago puede sufrir alteraciones que dan lugar a diversas enfermedades que pueden ser leves y compatibles con la vida posnatal, o graves y que requieren un diagnóstico y tratamiento médico-quirúrgico urgente (**Alteraciones del esófago**).

ALTERACIONES DEL ESÓFAGO

Atresia esofágica

En esta entidad existe oclusión total de la luz esofágica, acompañada de fístula traqueoesofágica en el 85% de los casos (**Figuras 20-4 y 20-5**). Su frecuencia es de 1 por cada 3000-4500 recién nacidos vivos; alrededor del 30% son prematuros. Se origina por la desviación posterior del tabique traqueoesofágico o la falta de recanalización del esófago. Puede manifestarse desde la vida prenatal, ya que generalmente cursa con polihidramnios. Al nacimiento, el bebé está aparentemente sano, pero desde sus primeras degluciones presenta vómitos e insuficiencia respiratoria.

Estenosis esofágica congénita

Se caracteriza por un estrechamiento intrínseco del esófago que afecta la deglución normal, principalmente con alimentos sólidos. Se presenta sobre todo en el tercio distal del

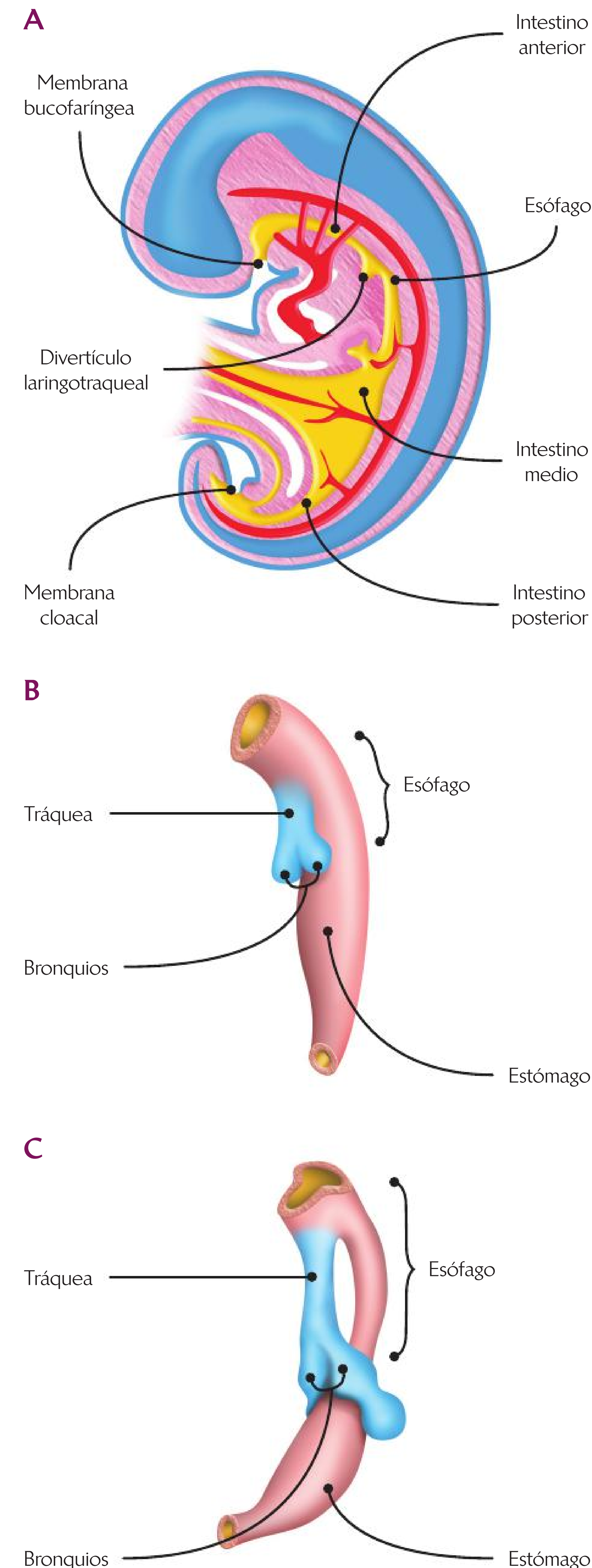


Figura 20-2. Formación del esófago. **A.** Corte sagital de un embrión de la cuarta semana que muestra el intestino embrionario desde la membrana bucofaríngea hasta la membrana cloacal. Nótese la región que corresponde al esófago, inmediatamente por abajo del origen del divertículo laringotraqueal. **B, C.** Elongación del esófago en sentido caudal y su relación con la tráquea y los bronquios en formación

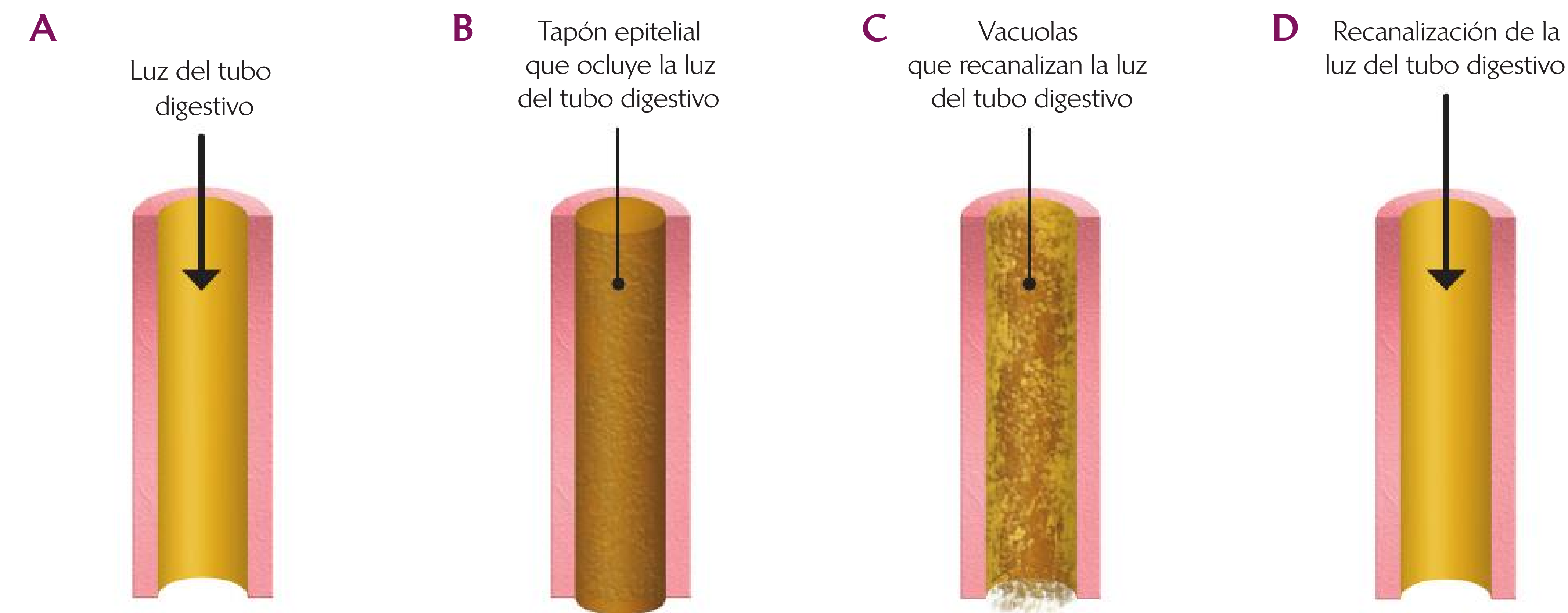


Figura 20-3. Mecanismo de recanalización de la luz del tubo digestivo en un corte longitudinal. **A.** Tubo digestivo con permeabilidad de su luz en toda su longitud. **B.** Proliferación del epitelio que ocluye la luz del tubo. **C.** Formación de vacuolas para la recanalización de la luz; estas vacuolas deberán confluir para lograr la recanalización total. **D.** Se ha restablecido la totalidad de la luz del tubo digestivo. Este mecanismo de obliteración-recanalización se presenta a nivel del esófago, así como de otros niveles del tubo digestivo

esófago. Puede aparecer de forma aislada o asociada con atresia esofágica con o sin fístula traqueoesofágica. La incidencia de la forma asociada con atresia esofágica es del 0.4-14%. Su etiología puede ser por restos traqueofaríngeos, un diafragma membranoso o hipertrofia fibromuscular en un segmento más o menos largo. La sintomatología se puede presentar de los 2 a los 6 meses de edad. El diagnóstico solo se puede confirmar histológicamente.

Esófago corto

Se presenta cuando hay una disminución en la longitud del esófago. Se produce por el alargamiento insuficiente del esófago durante el desarrollo embrionario y fetal, y puede dar lugar a una hernia del hiato esofágico en la infancia o la vida adulta. La sintomatología que causa es la propia de la hernia del hiato.

Duplicación esofágica

La ***duplicación del esófago*** **se define como una estructura doble,** parcial o completa, de longitud variable, debida a trastornos durante la vacuolización que se lleva a cabo mientras ocurre la recanalización del esófago, que en vez de originar un tubo da lugar a dos. Generalmente se ubica en el mediastino posterior, y el 60% de los casos comprometen al tercio inferior del esófago. Representan menos del 20% de las malformaciones del esófago. Los síntomas se detectan durante la infancia, ya que los pacientes presentan datos de compresión extrínseca, como disfagia, náuseas, vómitos o sangrado del tubo digestivo.

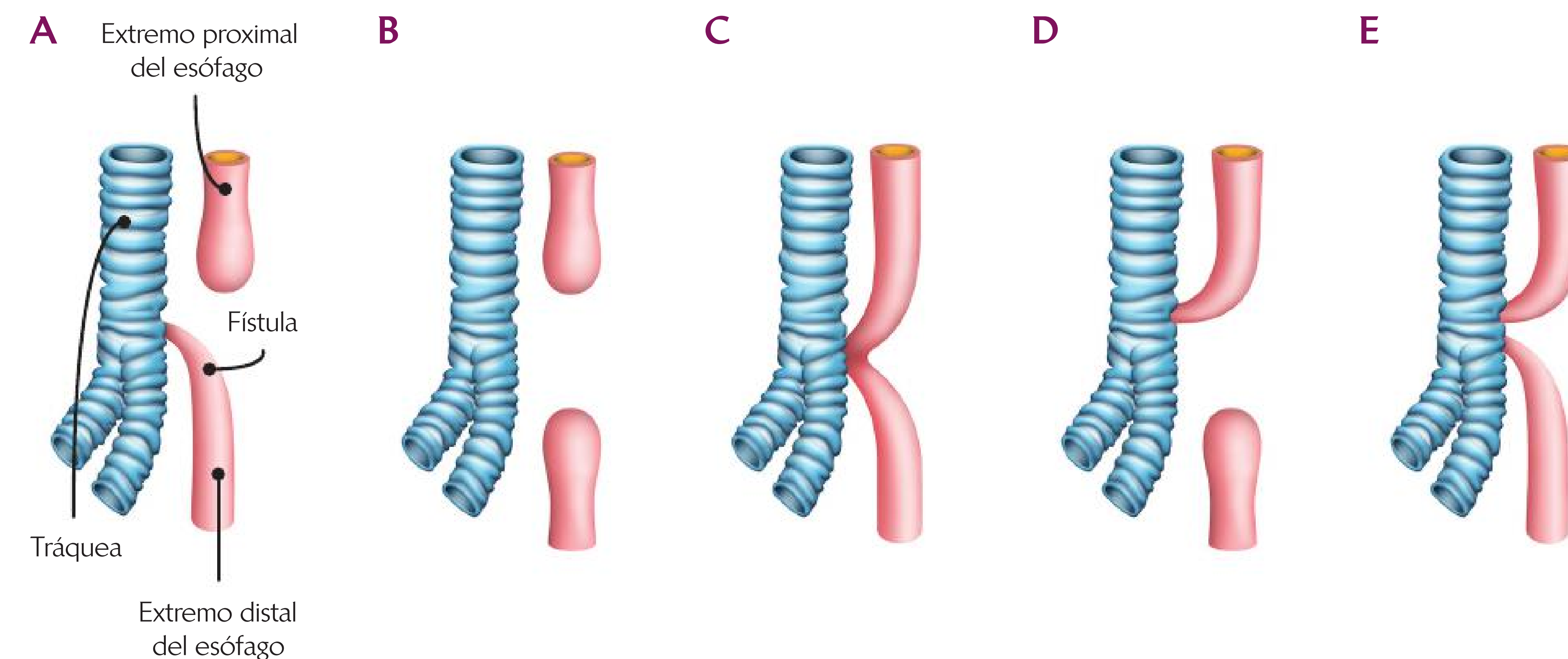


Figura 20-4. Variedades de fístula traqueoesofágica asociada con la atresia esofágica. **A.** Atresia esofágica con fístula de la tráquea con el extremo distal del esófago. **B.** Atresia esofágica sin fístula de ninguno de sus extremos con la tráquea. **C.** Fístula traqueoesofágica sin atresia esofágica. **D.** Atresia esofágica con fístula de la tráquea con el extremo proximal del esófago. **E.** Atresia esofágica con fístulas traqueoesofágicas con ambos extremos del esófago

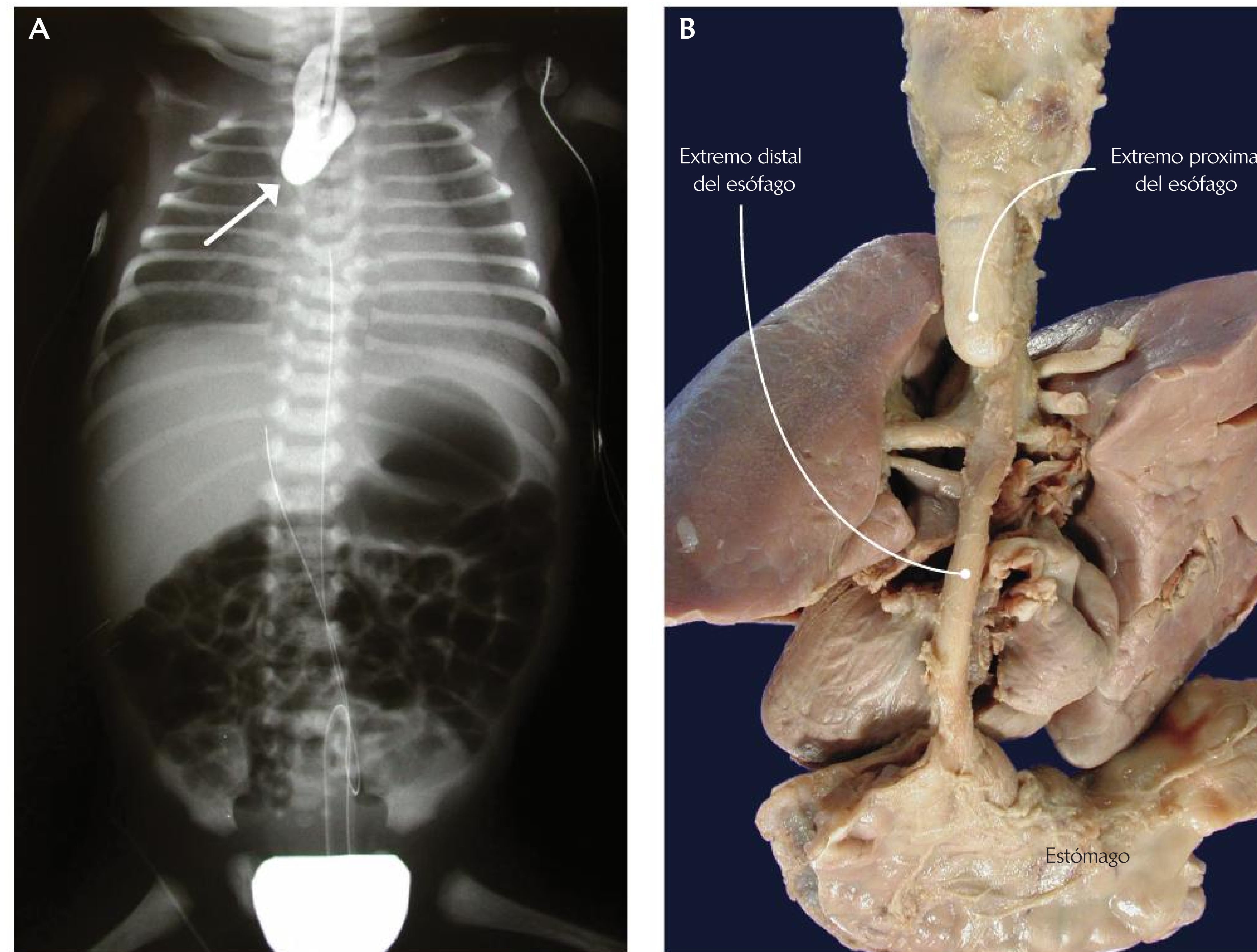


Figura 20-5. Atresia esofágica. **A.** Radiografía A-P de un niño con atresia esofágica; se ha inyectado medio de contraste en el esófago, el cual termina en fondo de saco. **B.** Bloque toracoabdominal visto desde atrás; nótese la discontinuidad que muestra el esófago con el estómago

Acalasia

Es la ausencia de peristaltismo en el cuerpo esofágico y la disfunción del esfínter esofágico inferior, causando una obstrucción funcional en la unión gastroesofágica. Se presenta hasta la edad adulta, entre los 25 y 60 años. Las personas afectadas carecen de células ganglionares inhibitorias, antiadrenérgicas y anticolinérgicas, que deben estar presentes en el plexo intramural del esófago, causando un desequilibrio en la neurotransmisión excitatoria e inhibitoria. No existe tratamiento que normalice la función esofágica, solo se dispone de alternativas terapéuticas paliativas que se basan en la parálisis o destrucción (química, farmacológica o física) de las fibras musculares del esfínter esofágico inferior.

Estómago

Inicia su desarrollo a la cuarta semana, al mismo tiempo que el esófago. Se origina a partir del intestino anterior y del mesénquima esplácnico circundante. Se observa como una dilatación fusiforme en la porción caudal del intestino anterior (**Figura 20-6A**), unido a la pared dorsal de la cavidad abdominal por el mesenterio o mesogastrio dorsal, y a la pared ventral por el mesenterio o mesogastrio ventral. El descenso del estómago a su posición subdiafragmática se debe al crecimiento longitudinal del esófago. El desarrollo morfológico e histológico del estómago se completa al nacimiento.

Durante la quinta semana, el estómago tiene un crecimiento asimétrico de sus paredes: crece más lento en su borde ventral para formar la curvatura menor, y en su borde dorsal forma la curvatura mayor por un crecimiento más rápido. La diferencia en el crecimiento de sus bordes y el desarrollo del hígado y de los órganos vecinos determinan algunos cambios de posición que condicionan su forma característica. Para empezar tiene una rotación de 90° en su eje longitudinal y en sentido de las manecillas del reloj, lo cual determina que la curvatura mayor se sitúe del lado izquierdo y la menor del lado derecho (**Figura 20-6B,C**). Esta rotación afecta todas las estructuras del intestino anterior y es responsable de sus relaciones anatómicas definitivas. Con esta rotación, el nervio vago derecho se ubica dorsal e inerva la curvatura menor, mientras que el izquierdo queda ventral e inerva la curvatura mayor. Además, los extremos craneal y caudal del estómago se desplazan de la línea media, quedando el craneal hacia la izquierda y el caudal a la derecha, y mientras ocurre esta rotación hay un descenso de su extremo craneal y un ascenso del caudal que llevan al

cardias y al píloro casi a la misma altura (**Figura 20-6D**). Así, el estómago toma su posición final, en dirección oblicua, de tal modo que la curvatura mayor queda mirando hacia abajo y a la izquierda y la menor hacia arriba y a la derecha (**Figura 20-6E**).

En la mucosa del estómago, las células epiteliales de las fosas gástricas dan origen a las células madre, las cuales se dividen y forman poblaciones de células que se desplazan hacia el fondo gástrico y hacia el píloro. Al formarse las glándulas gástricas (10-12 semanas), estarán constituidas ya por las células mucosas parietales principales y las endocrinas del estómago definitivo; todas derivan de las células madre excepto las endocrinas. Entre las semanas 15 y 17, las glándulas gástricas representan las del adulto. Las células parietales de la mucosa gástrica empiezan a secretar ácido clorhídrico poco antes del nacimiento.

Rotación del estómago y formación del omento mayor y menor

El estómago primitivo se localiza en la línea media y está unido a la pared dorsal por el mesogastrio dorsal, cuyas dos hojas se separan para rodear el estómago, y ya por delante de él se unen nuevamente para formar el mesogastrio ventral (**Figura 20-7A,B**). Estas hojas se vuelven a separar para envolver al hígado, donde conforman su cápsula hepática, y se vuelven a unir para terminar produciendo el ligamento falciforme que se fija a la pared ventral del cuerpo. A las porciones del mesogastrio ventral que unen al estómago y la parte superior del duodeno con el hígado también se les llama *ligamento gastrohepático* y *ligamento hepatoduodenal* (**Figura 20-7F**), respectivamente, y ambos dan lugar al omento o epiplón menor. Por el borde libre del ligamento falciforme discurre la vena umbilical; después del nacimiento, al obliterarse la vena umbilical, forma el ligamento redondo del hígado. El borde libre del ligamento hepatoduodenal contiene el conducto biliar o colédoco, la vena porta y la arteria hepática.

Al rotar el estómago sobre su eje longitudinal, se desplaza y se alarga el mesogastrio dorsal hacia la izquierda, originando un espacio detrás del estómago llamado *bolsa omental* o *epiploica* (transcavidad de los epiplones o saco peritoneal menor) (**Figura 20-7C,D**). Con esta rotación, el mesogastrio ventral también es desplazado, pero hacia la derecha. A la cuarta semana aparece el primordio del bazo entre las dos hojas del mesogastrio dorsal. La rotación del estómago y el mesogastrio dorsal se lleva el bazo de la línea media dorsal hacia la izquierda y se fusiona con el peritoneo de la pared posterior del abdomen. La hoja posterior del mesogastrio dorsal y el peritoneo situado a lo largo de esta línea de fusión degeneran, quedando el bazo en posición intraperitoneal; se fija a la pared del cuerpo, a nivel del riñón izquierdo, por el ligamento esplenorrenal o lienorrenal, y al estómago mediante el ligamento gastroesplénico o gastrolienal.

La rotación del estómago alrededor de su eje anteroposterior hace que el mesogastrio dorsal se desplace hacia abajo, y este continúa creciendo en esta dirección como delantal haciendo más grande la bolsa omental y formando un saco de doble hoja que se extiende por encima del colon transverso y las asas de intestino delgado. Este delantal es el omento o epiplón mayor (**Figura 20-7E,F**); más adelante sus capas se fusionan y constituyen una hoja única. A nivel del colon transverso, estas hojas quedan separadas y la hoja ventral se continúa con la curvatura mayor del estómago formando el ligamento gastrocólico, y la dorsal se une al mesocolon transverso.

Durante su desarrollo, el estómago también puede presentar alteraciones, algunas sin mayor repercusión funcional, como las rotaciones anómalas, que pueden llevar al estómago en dirección opuesta y determinar que las curvaturas mayor y menor queden a la inversa de lo descrito. Otras, por el contrario, sí producen trastornos importantes que se manifiestan desde el período neonatal temprano y que ameritan tratamiento médico-quirúrgico urgente (**Estenosis pilórica**).

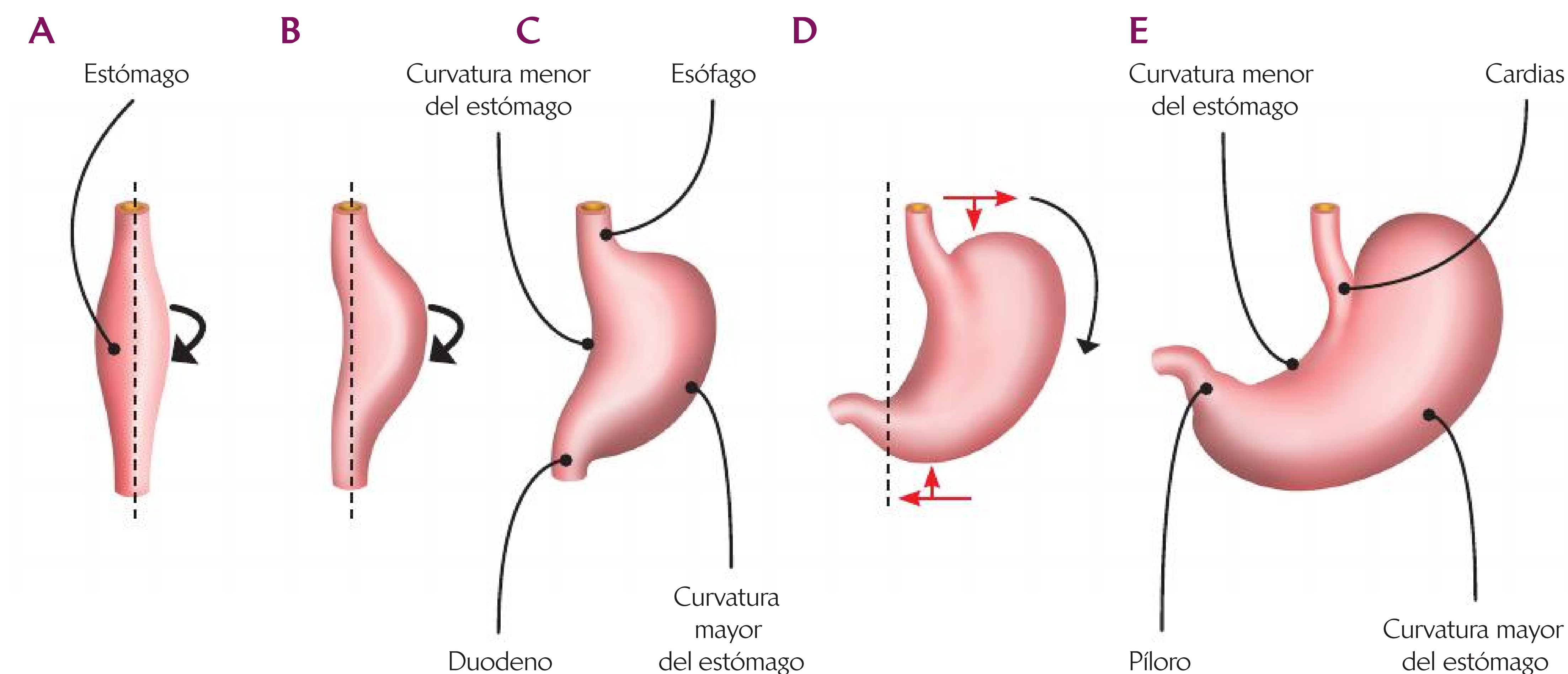


Figura 20-6. Desarrollo y rotación del estómago. **A.** El estómago es simétrico y localizado en la línea media. **B.** El estómago ha rotado hacia la izquierda y su porción posteroizquierda está creciendo más que la anteroderecha. **C.** Se han formado ya la curvatura mayor y la curvatura menor del estómago. **D.** Los extremos cefálico y caudal del estómago (cardias y píloro) comienzan a acercarse entre sí y a separarse de la línea media. **E.** El estómago ha alcanzado su forma y posición definitivas

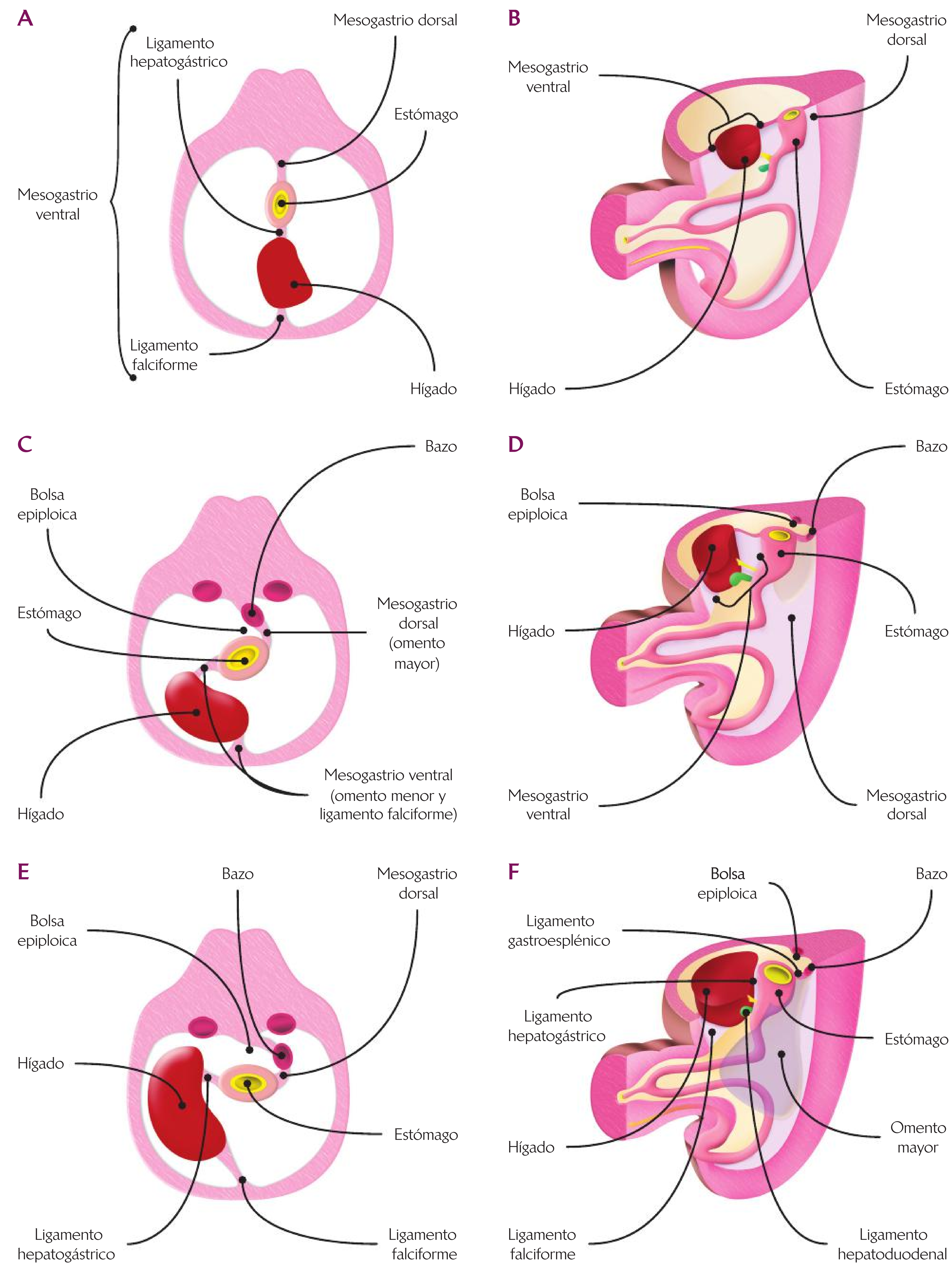


Figura 20-7. Desarrollo y rotación del estómago; corte transversal (A,C,E) y oblicuo sagital izquierdo (B,D,F). **A, B.** El estómago está en la línea media y en el mesogastrio ventral se está formando el hígado. **C, D.** El estómago ha rotado hacia la izquierda, arrastrando consigo al mesogastrio dorsal que está dando origen a la bolsa epiploica; el mesogastrio ventral se ha desplazado a la derecha llevando al hígado hacia su posición definitiva. **E, F.** Ha terminado la rotación y se ha alargado la bolsa epiploica

! ESTENOSIS PILÓRICA

También se conoce como *hipertrofia congénita del píloro*. Es causada por un estrechamiento o estenosis del conducto pilórico que provoca obstrucción al paso de los alimentos del estómago hacia el duodeno (**Figura 20-8**). El estrechamiento es ocasionado por una hipertrofia muscular a nivel del píloro, fundamentalmente de la capa de fibras musculares circulares. Su incidencia es de 1-8 por cada 1 000 recién nacidos vivos y es mucho más frecuente en el sexo masculino, donde se presenta en 1 de cada 150 nacimientos. Su etiología es desconocida. Hay una inervación anormal del músculo. Sus principales manifestaciones son la distensión gástrica y los vómitos "en proyectil", sin contenido biliar; además, generalmente se acompañan de dolor abdominal y pérdida de peso, asociados con buen apetito y estreñimiento. Se manifiesta durante la tercera y cuarta semana después del nacimiento. Su tratamiento es quirúrgico.

Duodeno

Comienza su desarrollo a principios de la cuarta semana, a partir de la parte terminal del intestino anterior, la porción inicial del intestino medio y el mesénquima esplácnico circundante. En la unión del intestino anterior y medio se ubica la desembocadura del conducto colédoco. Como el intestino anterior es irrigado por la arteria celíaca y el intestino medio por la arteria mesentérica superior, recibe ramas de ambas arterias (**Figura 20-9**). Al principio el duodeno se localiza en la línea media, pero debido a su rápido crecimiento y a la rotación del estómago, forma una asa en forma de "C"; esta es la forma más frecuente, pero también puede ser en forma de "U", "V" o "L". Se proyecta ventralmente y esta rotación, junto con el crecimiento de la cabeza del páncreas, hace que el duodeno se desplace hacia el lado derecho y hacia atrás en la cavidad abdominal (**Figura 20-10**). Durante la quinta y sexta semana, las células de su epitelio de recubrimiento interno proliferan hasta obliterar la luz del duodeno, el cual finalmente se recanaliza al final del período embrionario o inicio del fetal.

La primera y segunda porción (superior y descendente) del duodeno y la cabeza del páncreas son desplazadas contra la pared corporal dorsal del cuerpo. Así, la superficie derecha del mesoduodeno dorsal se fusiona con el peritoneo adyacente, quedando fijos el duodeno y la cabeza del páncreas en posición retroperitoneal por la fascia retroduodenopancreática (antiguamente llamada "fascia de Treitz"). El mesoduodeno dorsal solo queda en la región del píloro, y esta es la única porción que sigue siendo intraperitoneal. Después de que desaparece el mesenterio del colon ascendente, el mesenterio del intestino delgado adquiere forma de abanico en una nueva línea de unión que pasa por el ángulo duodenoyeyunal hasta el orificio ileal.

Las alteraciones del desarrollo del duodeno pueden deberse a una rotación incompleta o inversa, que muchas veces no tienen repercusiones importantes y pueden pasar inadvertidas durante toda la vida del individuo, o pueden atribuirse a problemas en su proceso de recanalización, las cuales sí pueden producir manifestaciones importantes, incluso en la etapa neonatal (**Obstrucciones del duodeno**).

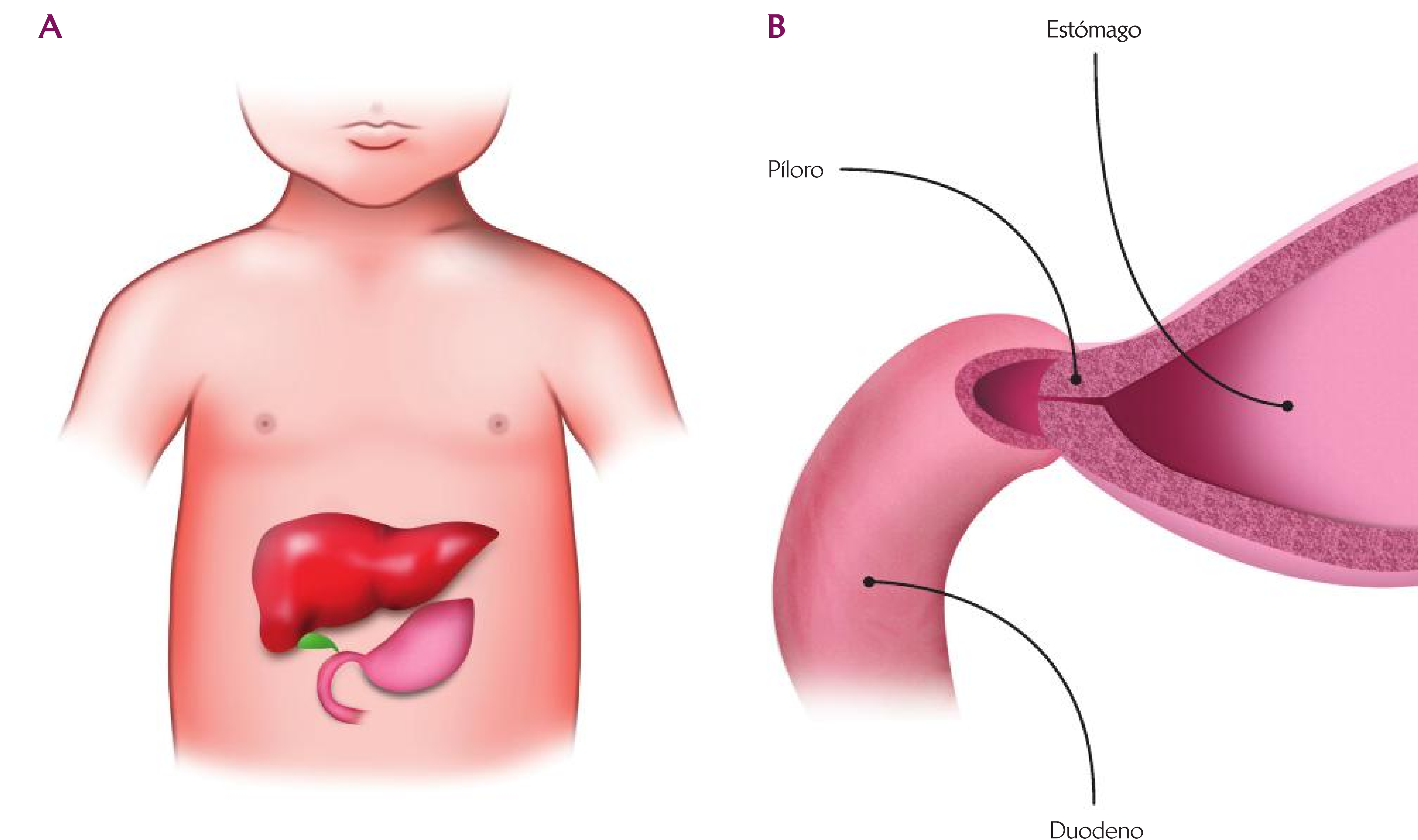


Figura 20-8. Hipertrofia pilórica. **A.** Esquema del bebé con la ubicación anatómica de la lesión en el píloro. **B.** Acercamiento de la lesión que muestra el estrechamiento de la luz del píloro debido a la hipertrofia de sus fibras musculares

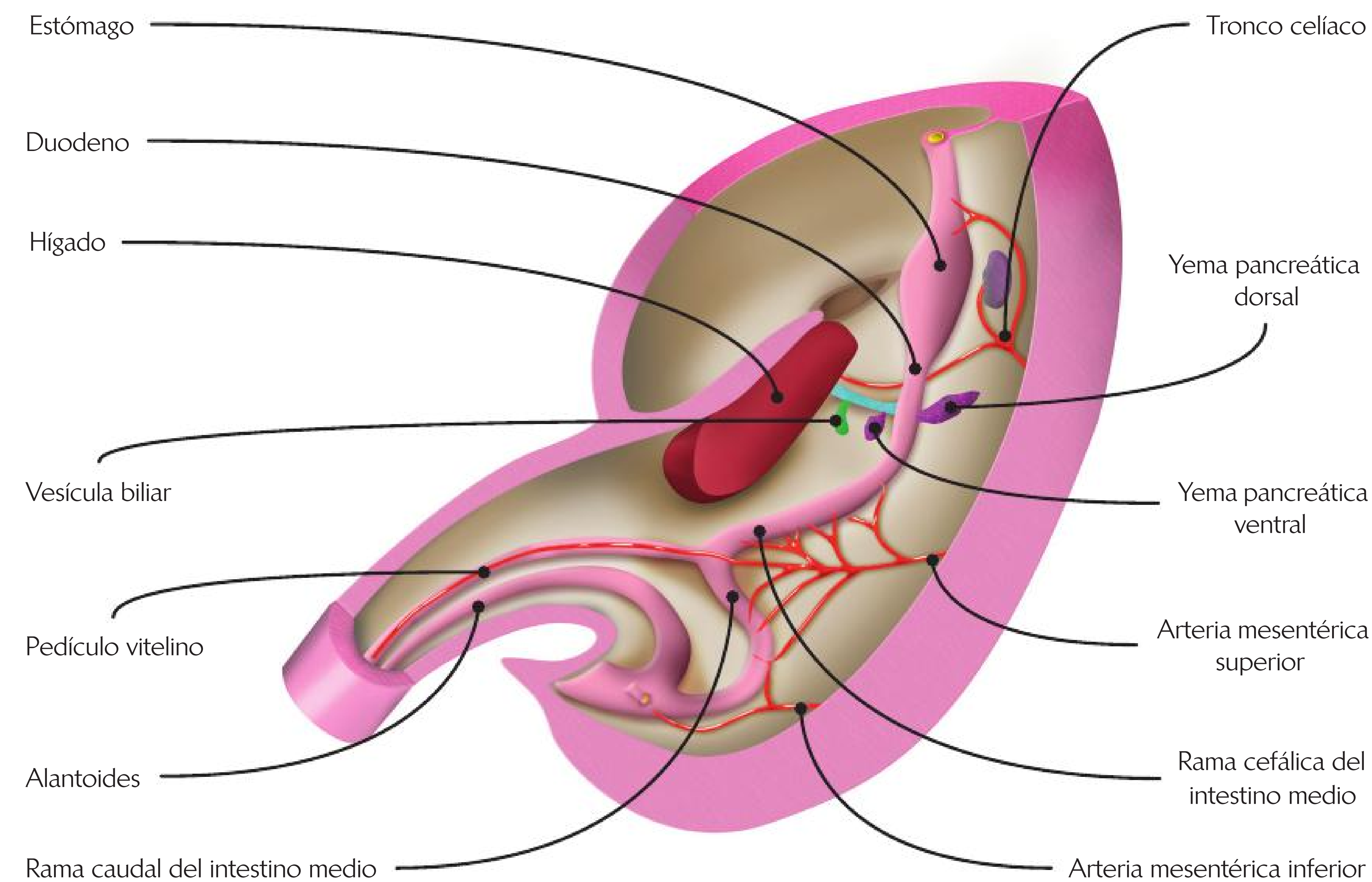


Figura 20-9. Desarrollo del duodeno. Se está comenzando a formar el asa del intestino medio. Nótese la continuidad del duodeno con el estómago, con el intestino medio y con los esbozos del hígado y el páncreas

! OBSTRUCCIONES DEL DUODENO

Las obstrucciones intestinales congénitas son raras, pudiendo presentarse en 1 de cada 6000-10000 recién nacidos vivos. Se pueden clasificar como intrínsecas (atresia y estenosis) o extrínsecas (malrotación, páncreas anular, duplicaciones y, rara vez, una vena porta preduodenal).

Estenosis duodenal

Es una obstrucción incompleta del duodeno que disminuye la luz y, por lo tanto, obstaculiza el paso de los alimentos por esta zona (**Figura 20-11A**). Puede ser leve o tan grave que semeje a la atresia duodenal. Se debe a la recanalización incompleta de la luz del duodeno. La mayoría de los casos se localizan en la tercera y cuarta porción del duodeno. Dependiendo de la gravedad de la estenosis, el diagnóstico en ocasiones se retrasa hasta que los niños empiezan a ingerir alimentos sólidos.

Atresia duodenal

Se debe a la oclusión total de la luz del duodeno (**Figura 20-11B**). Es más frecuente que la estenosis y entre el 20 y 30% de los casos están asociados con síndrome de Down, parto prematuro o ambos. Lo más frecuente es que se produzca por la falta de recanalización del duodeno y la mayoría de las veces afecta a la segunda y tercera porción del duodeno, localizándose distales a la desembocadura del colédoco. Generalmente, durante la gestación de estos niños hay polihidramnios, por lo que puede ser diagnosticada desde la etapa prenatal. Una vez que el niño nace, experimenta distensión abdominal y vómitos, con presencia de bilis a las pocas horas del nacimiento.

Yeyuno e íleon

El yeyuno es continuación del duodeno y se inicia en la flexura duodenoyeyunal, y a su vez se continúa con el íleon, el cual termina en la unión ileocecal (unión de la porción terminal del íleon y el ciego). En conjunto, el yeyuno y el íleon miden aproximadamente 6-7 m de largo y 2-4 cm de diámetro; es un poco más corto el yeyuno que el íleon y no existe una línea de demarcación clara entre ellos, pero sí tienen características diferentes que son relevantes, sobre todo desde el punto de vista quirúrgico. Estas dos porciones del tubo digestivo se originan del intestino medio y del mesodermo que lo rodea.

El intestino medio no solo da origen al yeyuno y al íleon, sino también al ciego, el colon ascendente y a parte del colon transverso. Concluido el plegamiento o tubulación del embrión, el intestino medio es aquella porción del intestino primitivo que queda frente al pedículo o tallo vitelino (**Figura 20-1**). Del final de la cuarta semana en adelante se marca como el punto de inicio del intestino medio al sitio donde desembocan los conductos colédoco y pancreático en el intestino embrionario, y termina en el sitio donde comienza el intestino posterior o caudal. Durante la cuarta semana, su mesenterio dorsal es corto y lo fija a la pared dorsal; ventralmente, está unido al saco vitelino por el conducto vitelino u onfalomesentérico (**Figura 20-2A**).

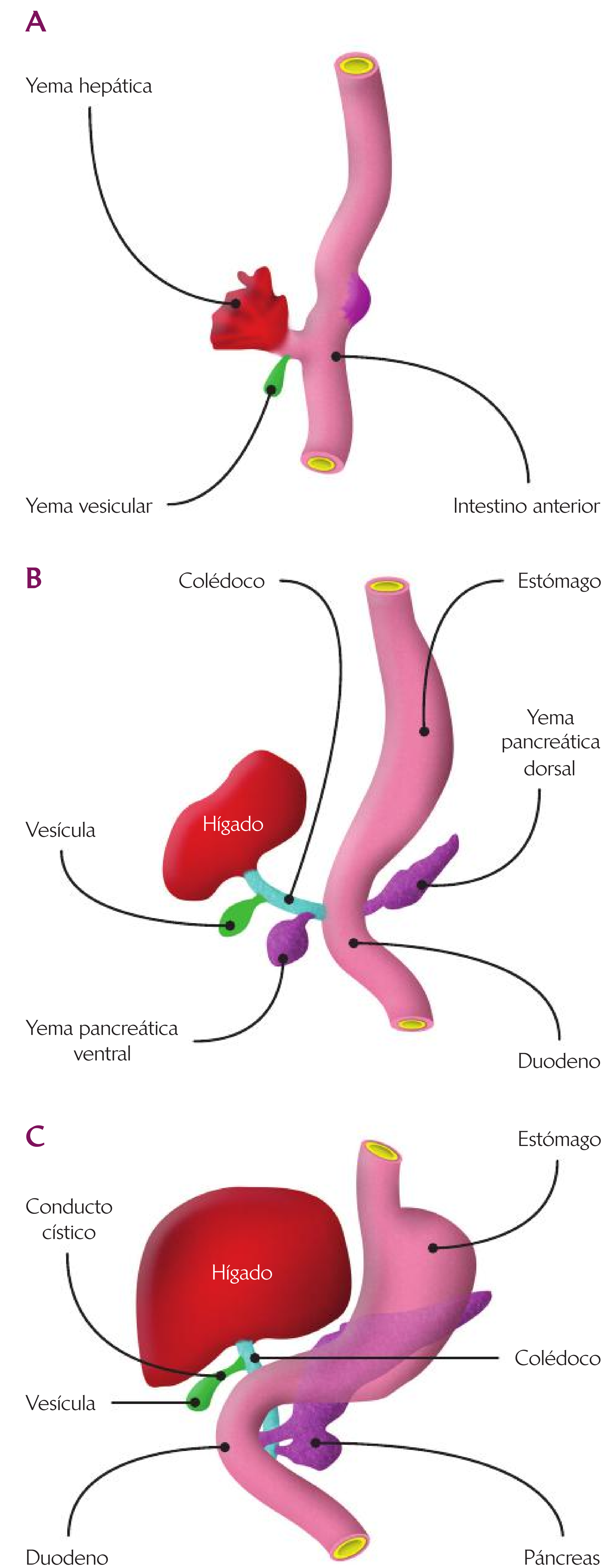


Figura 20-10. Desarrollo del duodeno. A. De esta región del intestino anterior surgen las yemas del hígado y de la vesícula. B. El duodeno ha girado hacia la derecha; han comenzado a desarrollarse las yemas pancreáticas dorsal y ventral. C. El duodeno ha terminado su giro y adopta la forma de una "C"; el colédoco y la yema pancreática ventral se han desplazado hacia atrás, y esta última se está fusionando con la yema pancreática dorsal

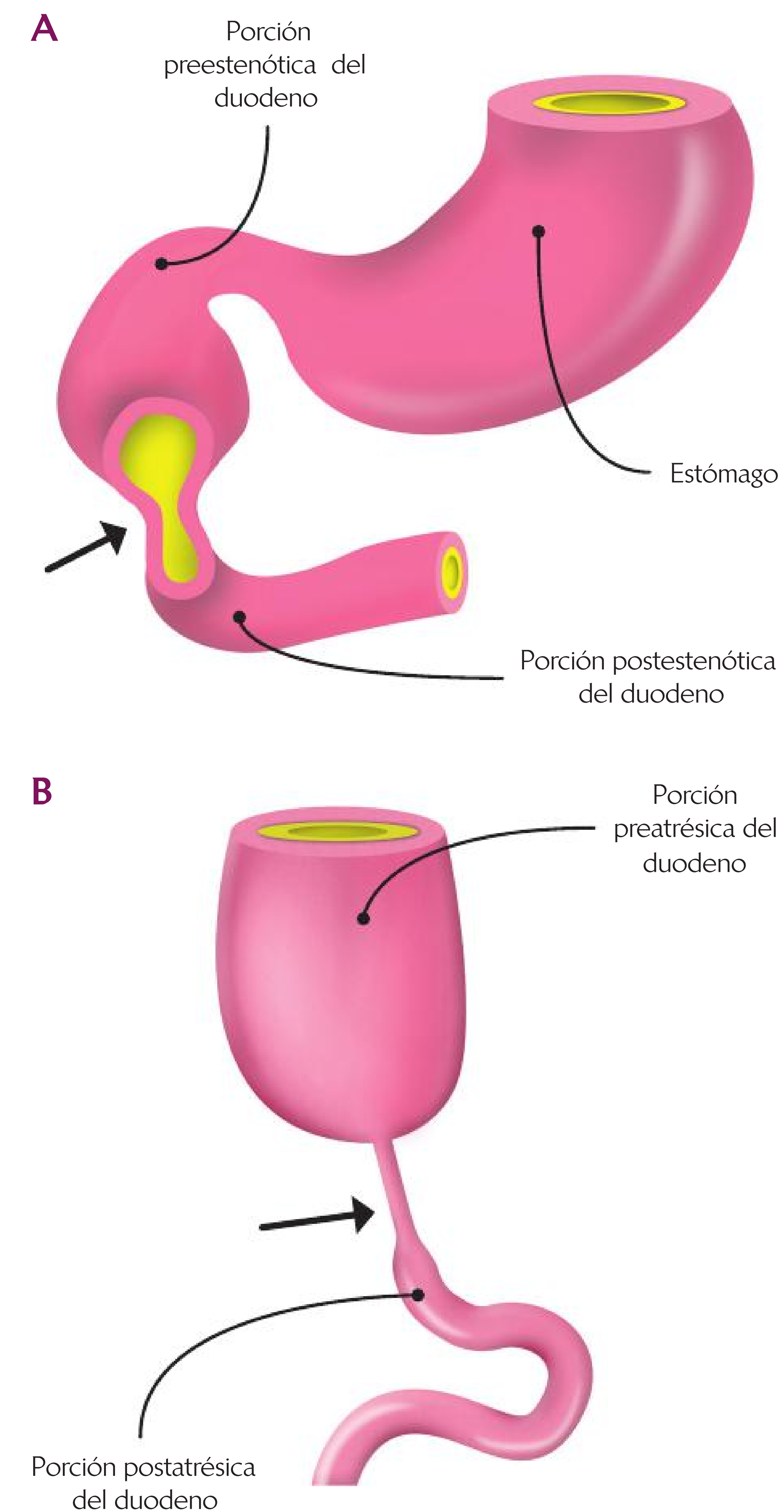


Figura 20-11. Estenosis y atresia duodenal. A. Estenosis. B. Atresia

Durante la quinta semana, el intestino medio se alarga en forma de horquilla junto con su mesenterio, donde se aloja la arteria mesentérica superior que lo irriga. En esta posición, esta asa intestinal tiene una rama cefálica y otra caudal, delimitadas por la desembocadura del conducto vitelino (**Figura 20-9**). En el transcurso de la sexta semana, esta asa se introduce temporalmente en el celoma umbilical formando una hernia umbilical fisiológica, debido al espacio insuficiente en la cavidad abdominal y al rápido crecimiento del asa intestinal, el hígado y los riñones (**Figuras 20-12 y 20-13**).

En el interior del celoma, el asa intestinal rota 90° en sentido contrario a las manecillas del reloj, ubicado el observador en el lado ventral, y tiene como eje la arteria mesentérica superior, de tal forma que la rama cefálica se mueve hacia la derecha y la rama caudal hacia la izquierda (**Figura 20-12A**). La rama cefálica se convertirá en la porción distal del duodeno, el yeyuno y parte del íleon, mientras que la rama caudal formará

la porción restante del íleon, el ciego, el apéndice vermiforme y parte del colon. Entre la novena y la décima semana, estas ramas se introducen a la cavidad abdominal, y mientras lo hacen tienen un nuevo giro de 180° en sentido contrario a las manecillas del reloj (**Figura 20-12B,C**); con los primeros 90° se introduce la rama cefálica y con los últimos 90° se introduce la rama caudal, completando en total un giro de 270° respecto a su posición original en la quinta semana. Cuando este proceso termina, se considera que la herniación fisiológica ha finalizado (**Figura 20-14**).

Se piensa que la regresión del riñón mesonéfrico, la disminución del crecimiento del hígado y la expansión de la cavidad abdominal son factores que pueden influir en el ingreso de las asas de la hernia umbilical fisiológica a la cavidad abdominal. La primera porción en regresar al abdomen es la parte proximal del yeyuno, colocándose en el lado izquierdo de la cavidad abdominal y empujando al intestino caudal hacia arriba y a la izquierda, con lo cual el futuro colon descendente va tomando su posición definitiva. Le sigue la parte distal del yeyuno y el íleon, que quedan ubicados en el centro y a la derecha de la cavidad abdominal. Lo último en introducirse es la rama caudal, al comienzo del período fetal, cuya porción cecal se coloca en el cuadrante superior derecho, por debajo del hígado (**Figura 20-14A**). Su ubicación final está relacionada con el desarrollo del colon ascendente y al final del período fetal llega hasta la fosa ilíaca derecha (**Figura 20-14B**).

La organogénesis del intestino delgado se completa a las 13 semanas de gestación. A las 22 semanas, las células epiteliales de absorción se asemejan a las del intestino adulto. La diferenciación epitelial del intestino medio ocurre entre la séptima y décima semana, siguiendo un patrón cefalocaudal. La interacción entre el epitelio endodérmico y el mesodermo esplácnico da origen a las vellosidades intestinales. El epitelio de la mucosa y la submucosa intestinal se pliega formando vellosidades; la mucosa tiene un epitelio cilíndrico simple con microvellosidades en su borde apical. En la base de las vellosidades desembocan las criptas o glándulas de Lieberkühn. Las criptas primero aparecen como cordones de células epiteliales sólidos, y a las 12 semanas muestran una pequeña luz revestida por células cilíndricas simples indiferenciadas que darán origen a las cuatro principales células epiteliales de la mucosa: de absorción, caliciformes, de Paneth y endocrinas. Al madurar las células epiteliales de las criptas, migran hasta las vellosidades.

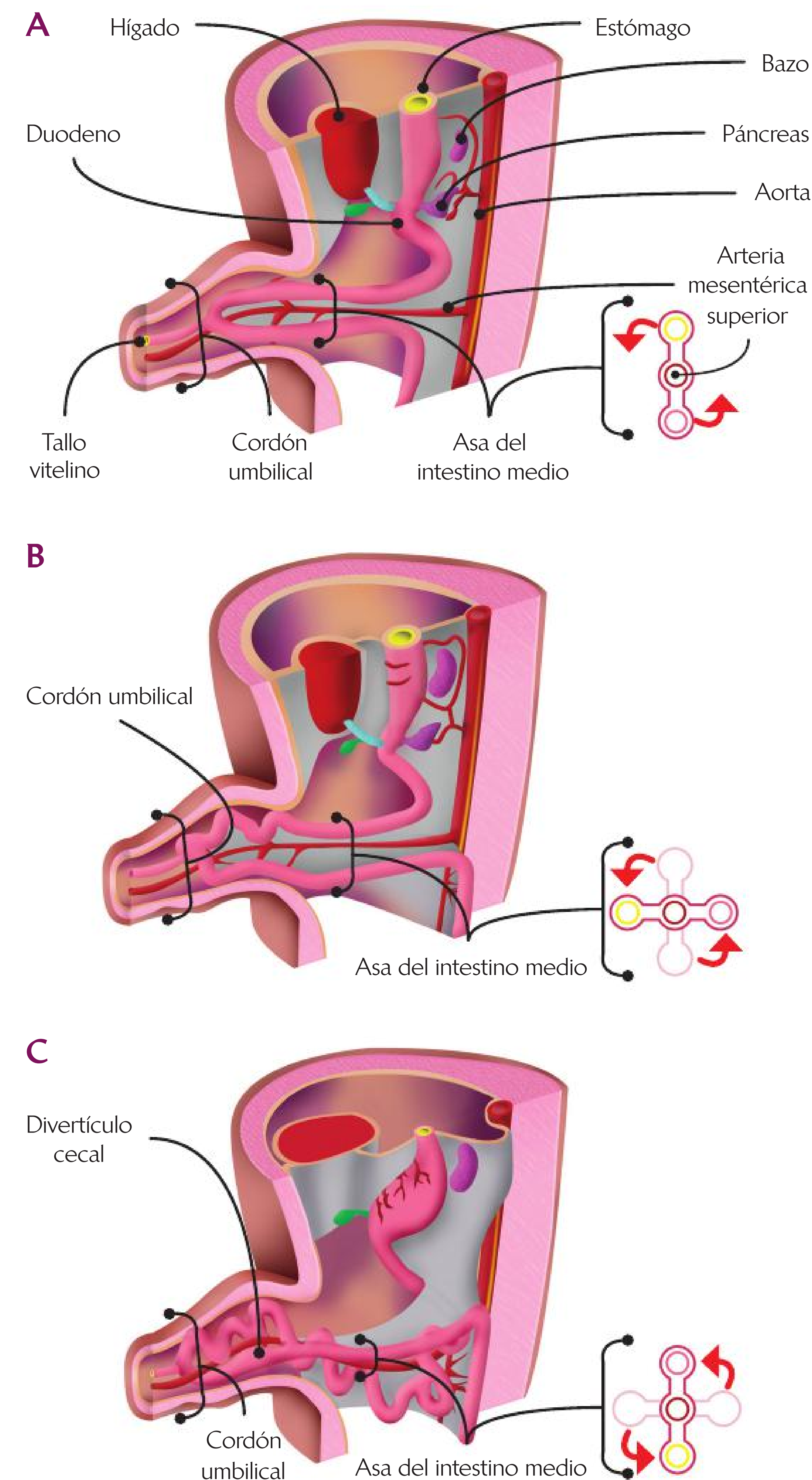


Figura 20-12. Desarrollo del intestino medio. Vista oblicua sagital izquierda. **A.** Se ha formado el asa del intestino medio que se está introduciendo a la base del cordón umbilical; nótese la posición de sus ramas cefálica y caudal y su relación con el tallo vitelino. **B.** En la rama cefálica del asa del intestino medio se están formando las asas del yeyuno y del íleon y comienza a rotar 90° hacia la derecha. **C.** Ha comenzado la reducción de la hernia intestinal fisiológica al ingresar las asas del yeyuno y del íleon a la cavidad abdominal; durante este ingreso a la cavidad, las ramas del intestino medio tienen un nuevo giro de otros 90° en la misma dirección

Colon ascendente, ciego y apéndice vermiforme

Comienzan su desarrollo en la sexta semana a partir de la rama caudal del intestino medio. En esta, el primordio del ciego se ve como una dilatación en su borde antimesentérico. El ingreso del intestino medio a la cavidad abdominal y los giros que experimenta son esenciales para la ubicación definitiva de estas estructuras, aunque cuando concluye la introducción de las asas intestinales, alrededor de la semana 10 u 11, el colon ascendente es muy corto, lo que deja al

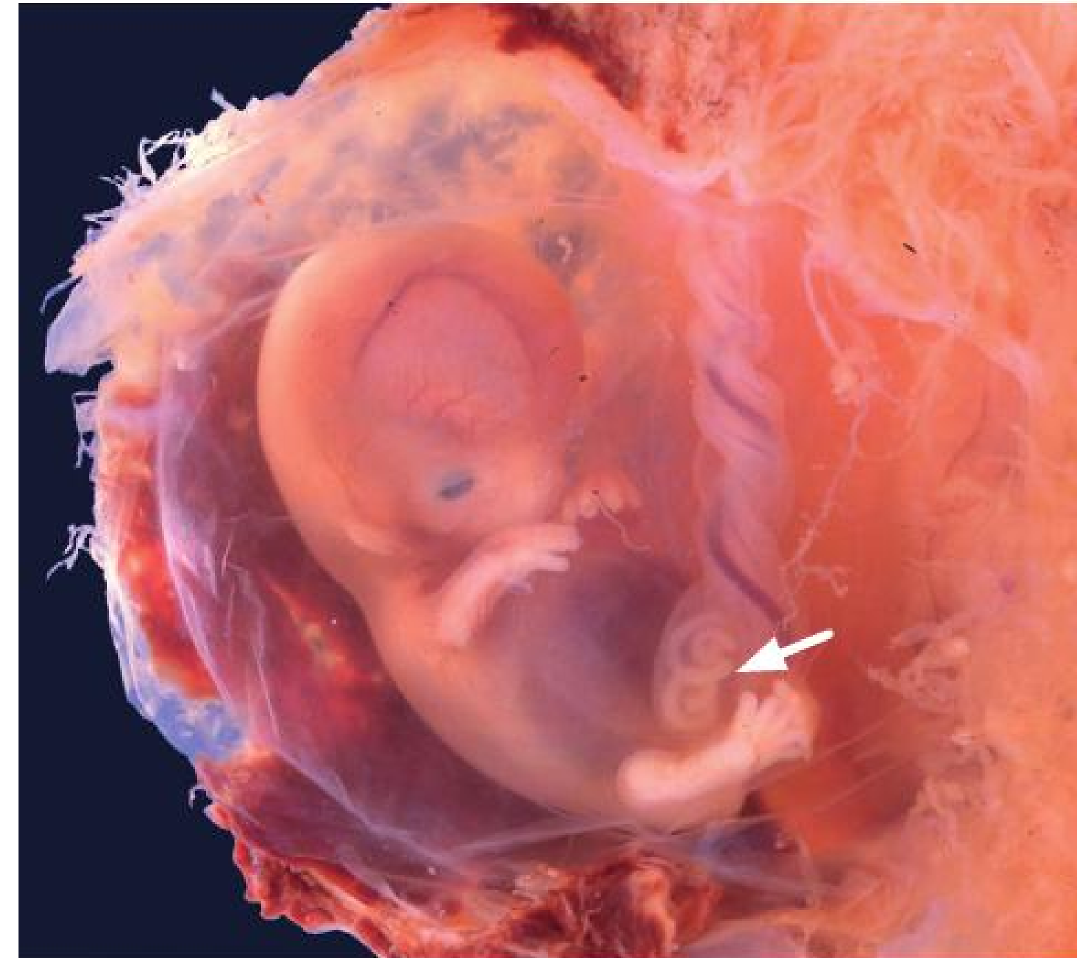


Figura 20-13. Embrión humano del final de la octava semana que muestra aún las asas intestinales en formación en la base del cordón umbilical. La *flecha* señala la hernia umbilical fisiológica

ciego y al primordio del apéndice en la parte superior derecha del abdomen, y será hasta las siguientes semanas cuando el colon incremente su longitud y desplace caudalmente al ciego y al apéndice (**Figura 20-14**). **Cuando el colon ascendente gira a** la derecha al introducirse a la cavidad abdominal, se lleva a la arteria mesentérica superior, lo que explica por qué sus ramas lo irrigan después. El diámetro del colon es muy estrecho en el período fetal, ya que su desarrollo esencial ocurre en el período posnatal. Antes de la semana 10 se insinúan ya las *teniae coli* o bandas colónicas y las haustras del colon, pero se observan con toda claridad al término del embarazo.

A la quinta semana, el intestino medio está suspendido de la pared abdominal dorsal por un mesenterio corto y se comunica con el saco vitelino a través del conducto vitelino o umbilical. El mesenterio del intestino medio experimenta cambios profundos con la rotación del intestino al introducirse al abdomen. Cuando la rama caudal se desplaza a la derecha en la cavidad abdominal, el mesenterio dorsal también rota alrededor de la arteria mesentérica superior, y al colocarse en su lugar definitivo los ángulos cólicos derecho e izquierdo, sus mesenterios se adhieren contra el peritoneo de la pared abdominal posterior, por medio de la fascia retromesocolónica derecha (Toldt II) y la retromesocolónica izquierda (Toldt III), respectivamente. Esta fijación se inicia después de que se ha terminado la rotación. Así, colon ascendente y descendente quedan en posición retroperitoneal. El ciego, el apéndice y el colon sigmoide conservan libres sus mesenterios. El destino del mesocolon transverso es diferente, ya que se fusiona con la pared posterior del mesenterio que forma parte de la trascavidad de los epiplones, donde se continúa con el omento mayor y así conserva su movilidad.

Al principio el mesenterio de las asas yeyunoileales es continuo. Al fusionarse el mesenterio del mesocolon ascendente a la pared abdominal posterior y desaparecer, el mesenterio en forma de abanico del intestino delgado adquiere una nueva línea de unión que se extiende desde la parte intraperitoneal del duodeno hasta la unión ileocecal, llamada "raíz de los mesenterios".

Las alteraciones congénitas de los derivados del intestino medio son muy variadas y algunas de ellas muy graves, y pueden deberse a problemas en el ingreso de las asas intestinales al abdomen, en el giro que experimentan, a la recanalización incompleta en alguno de sus segmentos o a la persistencia del pedículo vitelino (**Alteraciones del intestino medio**).

! ALTERACIONES DEL INTESTINO MEDIO

Son muy frecuentes, aunque algunas pueden no producir daño al tubo digestivo y pasar inadvertidas durante toda la vida de la persona. Se hará solo la descripción de las alteraciones congénitas del intestino más frecuentes, pero hay que tener en cuenta que la variedad es muy amplia.

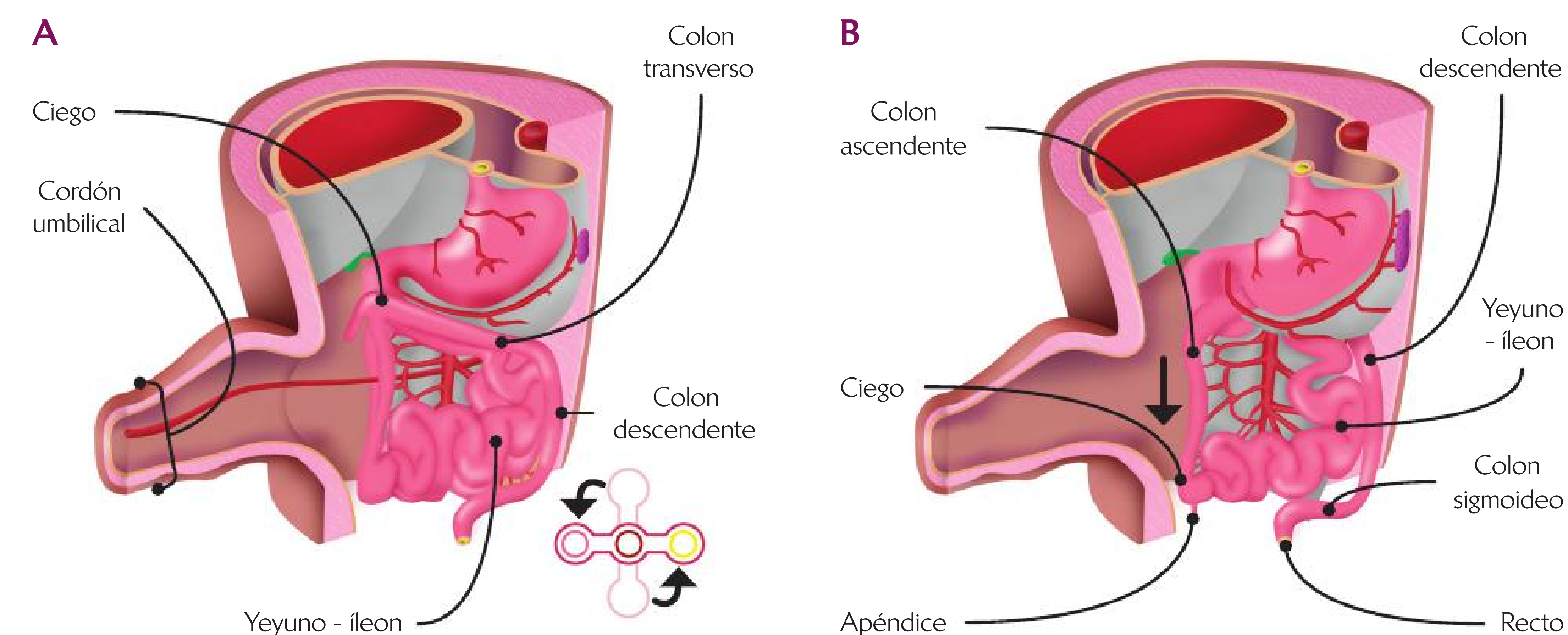


Figura 20-14. Reducción de la hernia intestinal fisiológica. **A.** Tanto la rama cefálica como la caudal del asa del intestino medio se han introducido ya en la cavidad abdominal; durante este último movimiento han rotado otros 90°, con lo que completan un giro de 270° respecto a su posición original; el ciego y el primordio del apéndice vermiforme están ubicados en este momento en el cuadrante superoderecho del abdomen. **B.** El colon descendente se ha alargado y ha desplazado al ciego hasta su posición definitiva en el cuadrante inferior derecho

Onfalocele

Es una herniación de contenido abdominal por fallas del intestino para introducirse en el abdomen. La zona afectada tiene ausencia de músculos, fascias y piel, y la herniación está cubierta por una membrana traslúcida, avascular, de amnios y peritoneo (**Figura 20-15A**). **El defecto es central y se localiza en la base de inserción del cordón umbilical.** El contenido más frecuente del onfalocele es el hígado y le sigue el intestino delgado. Cuando contiene hígado, se cree que se debe a una falla en la migración de los pliegues laterales al cerrarse la pared anterior del cuerpo. El onfalocele que contiene intestino sin hígado se debe a la persistencia del tallo corporal primitivo después de las 12 semanas. Su incidencia es de 1 por cada 5000-10000 recién nacidos vivos. Frecuentemente se acompaña de otras anomalías del tubo digestivo, como atresias intestinales, fijación anómala del intestino, malrotación, etcétera. También puede asociarse con cardiopatías congénitas y defectos del tubo neural.

Hernia umbilical

Consiste en una herniación de parte del contenido abdominal a través de un defecto a nivel del ombligo, pero a diferencia del onfalocele, las vísceras herniadas están cubiertas por tejido subcutáneo y piel. Puede tener un diámetro de varios centímetros. La hernia umbilical se hace más evidente cuando el niño realiza esfuerzos como llorar o defecar.

Gastrosquisis

Es un defecto paraumbilical de la pared abdominal, con el intestino delgado herniado flotando libremente hacia la cavidad amniótica; el cordón umbilical se encuentra con su inserción normal (**Figura 20-15B**). **La mayoría de las veces el defecto se** sitúa del lado derecho, aunque puede encontrarse en cualquier otro cuadrante y suele ser pequeño (< 2 cm), afectando todo el grosor de la pared abdominal. En consecuencia, no hay membranas limitantes. El defecto se puede explicar por varias teorías: falla del mesodermo de esa área, rotura del amnios en el anillo umbilical, involución anómala de la vena umbilical derecha que provoca un área debilitada que se puede romper, o interrupción de la arteria onfalomesentérica a este nivel, lo que causa isquemia y daño en la pared abdominal. Todos los casos de gastrosquisis tienen malrotación o carecen de rotación de las asas intestinales. El orificio por donde se salen las asas puede ser muy pequeño, lo cual puede provocar compresión o torsión de sus vasos que produce posteriormente estenosis o atresia del intestino herniado. La incidencia de gastrosquisis parece ir



Figura 20-15. Defectos de cierre del abdomen. **A.** Feto humano de 12 semanas de gestación con onfalocele. **B.** Feto humano de 13 semanas del sexo femenino con gastrosquisis

aumentando a nivel mundial, ya que ocurren cerca de 3-4 casos por cada 10 000 recién nacidos, aunque existen diferencias regionales. Entre el 10 y 20% de los recién nacidos con gastrosquisis se asocian con otra anomalía, como estenosis o atresia intestinal.

Divertículo ileal (también llamado *divertículo de Meckel*)

Tiene varias presentaciones y puede ser mal diagnosticado. Es una de las anomalías más frecuentes del conducto onfalomesentérico, con una prevalencia del 2-3%; de ellos, solo son sintomáticos el 4-6%. Es de tres a cinco veces más frecuente en varones (**Figura 12-6**). Por lo general, el saco vitelino está unido al intestino primitivo por el conducto onfalomesentérico, el cual se oblitera entre la quinta y novena semana de gestación; este defecto se produce si la obliteración no es completa y persiste parte de dicho conducto. Se pueden presentar diversas variedades dependiendo de la etapa en la que se detenga la involución. Su sintomatología puede ser muy variada, pero lo más frecuente es que los pacientes padezcan episodios de sangrado por el recto o melena; también pueden presentar mucosa gástrica ectópica o bandas adhesivas al íleon y, en ocasiones, puede inflamarse y simular un cuadro de apendicitis aguda.

Malrotación intestinal

La rotación intestinal normal se puede dividir en tres etapas. En la primera etapa se forma la hernia fisiológica, el intestino tiene su primer giro e inicia el retorno de las asas a la cavidad abdominal; en la segunda etapa se completa la rotación de 270°; y en la tercera etapa ocurre la fusión y anclaje del mesenterio dorsal. Según este concepto, los casos con fallas involucran todo el intestino medio, dando lugar a una posición anómala grave y el intestino delgado puede quedar del lado derecho y el colon del lado izquierdo. Si solo resultara afectada la primera etapa, se presentaría onfalocele. Cuando se altera la segunda etapa, no ocurre rotación o es una rotación inversa, ya que falló la rotación hacia la izquierda. En la tercera etapa, el duodeno no se hace retroperitoneal, el ciego es móvil, y no se encuentra fijo el intestino delgado, dando como resultado una mala posición de la unión duodenoyeyunal hacia el lado derecho. En la rotación anómala del intestino, este se enrolla y comprime los vasos, pudiendo provocar un vólvulo. El vólvulo del intestino medio o ileocecal ocurre con mayor frecuencia en el recién nacido. Si aparece alrededor, el mesenterio dorsal comprime los vasos mesentéricos superiores. Los niños afectados presentan vómitos de contenido biliar durante la primera semana de nacidos.

Atresia y estenosis intestinal

La atresia intestinal se refiere a la obstrucción completa de la luz del intestino y la estenosis es el bloqueo parcial. Ocurre un caso por cada 4 000-5 000 nacimientos, y en cuanto al sexo no existen diferencias. Se debe a una recanalización defectuosa de la luz intestinal o a una disrupción vascular que origina necrosis y fibrosis de un segmento intestinal. No hay dificultad para diagnosticar la atresia intestinal, pero sí la estenosis. El síndrome de obstrucción intestinal se caracteriza por interferencia con el flujo de gases, líquidos y sólidos. Se diagnostica clínicamente y la obstrucción se localiza con técnicas de imagen. Cuando es una obstrucción incompleta, el vómito, la distensión abdominal y el estreñimiento aparecen poco tiempo después del nacimiento, retrasándose su diagnóstico.

Intestino posterior

En la cuarta semana, el intestino posterior o caudal se inicia inmediatamente después de la implantación del conducto vitelino y termina en fondo de saco en la membrana cloacal. Las porciones del tubo digestivo que se originan de esta porción del intestino embrionario comprenden de la tercera parte izquierda del colon transverso hasta el orificio anal, es decir, el tercio distal del colon transverso, el colon descendente, el colon sigmoide y el recto, y termina en la parte superior del conducto anal. Además, contribuirá al desarrollo de la vejiga urinaria y de la uretra. Todos los derivados del intestino caudal reciben irrigación de la arteria mesentérica inferior.

El colon descendente se hace retroperitoneal cuando su mesenterio se fusiona con el peritoneo de la pared posterior y desaparece, mientras que el mesenterio del colon sigmoide se conserva, pero es corto. El colon del feto a las 9-10 semanas tiene un epitelio estratificado primitivo muy similar al del intestino delgado. Hay una conversión de este epitelio a vellosidades con criptas en desarrollo (12-14 semanas), y finalmente ocurre una remodelación del epitelio (30 semanas) en la cual las vellosidades desaparecen y se establecen las criptas de tipo adulto.

El intestino posterior o caudal, desde etapas muy tempranas del desarrollo y como consecuencia del proceso de plegamiento o tubulación del embrión, está conectado con la alantoides (**Capítulo 10**); termina en un fondo de saco ciego a nivel de la membrana cloacal, cerca del extremo caudal del embrión. A esta porción terminal del intestino embrionario se le denomina *cloaca*.

Cloaca

La cloaca es la porción terminal del intestino posterior; su cavidad está recubierta por un epitelio de células de origen endodérmico y está rodeada por mesénquima de origen mesodérmico. Termina en la membrana cloacal, constituida por endodermo de la cloaca y ectodermo del proctodeo o fóvea anal. A la cloaca llega la alantoides en su porción ventral. En el ángulo formado entre la alantoides y la pared del intestino posterior, el mesénquima esplácnico prolifera llevando a la formación de una cuña de tejido mesodérmico llamada *tabique urorrectal*. A medida que el embrión crece y el plegamiento

caudal continúa durante la cuarta semana, el tabique urorrectal va creciendo en sentido caudal. Se considera que su desarrollo es más pasivo que activo y se dirige hacia la membrana cloacal, y de esta forma va separando a la cloaca en dos porciones: una dorsal o posterior, el conducto anorrectal, y la otra ventral o anterior, el seno urogenital. Esta división se completa durante la sexta semana. De la cuarta a la séptima semana, la cloaca es remodelada por el mesénquima que lo rodea, lo que le permite crecer más en su parte dorsal hacia la hendidura del proctodeo. Durante la octava semana, el tabique urorrectal crece ventralmente y se fusiona con la parte ventral de la membrana cloacal (futura membrana urogenital). La desintegración de la membrana cloacal se observa primero en la porción dorsal (membrana anal) y después en la ventral (membrana urogenital). Donde confluye el tabique urorrectal con el endodermo y ectodermo de la membrana cloacal, se formará el centro tendinoso del perineo. La distribución de la apoptosis y la proliferación celular en el conducto anorrectal y el mesénquima cloacal ventral desempeñan un papel fundamental en la formación de la región anorrectal (**Figura 20-16A,B**).

Conducto anal

La membrana anal está revestida internamente de endodermo y se localiza en una depresión llamada *fosa anal*, que por fuera está recubierta por ectodermo. Al final de la etapa embrionaria o principios de la etapa fetal, la membrana anal se rompe por muerte celular fisiológica, lo que permite la comunicación del recto con el exterior a través de un conducto de alrededor de 30-35 mm llamado *conducto anal*.

Los dos tercios superiores del conducto anal se originan del recto y son irrigados por la arteria rectal superior, mientras que el tercio inferior se forma de la fosa anal y es irrigado por las arterias rectales inferiores, ramas de las arterias pudendas internas. La unión entre la región ectodérmica y endodérmica del conducto anal está señalada por la línea pectínea, línea irregular localizada en el límite inferior de las válvulas anales, sitio donde estaba la membrana anal. Aproximadamente 2 cm por arriba del ano se aprecia la línea anocutánea o *línea blanca*; a este nivel, el epitelio anal deja de ser cilíndrico y pasa a ser plano estratificado. El epitelio del ano es queratinizado y se continúa con la piel que rodea al ano. Las capas externas del conducto anal se originan del mesénquima circundante.

Las diferencias en cuanto a irrigación sanguínea, inervación y drenaje venoso y linfático del conducto anal son clínicamente importantes, por ejemplo, si se piensa en las metástasis de células cancerosas. Las características de los carcinomas son diferentes en las dos partes. Los tumores de la parte superior son indoloros y se originan del epitelio cilíndrico, mientras que los del tercio inferior son dolorosos y derivan del epitelio plano estratificado.

Las alteraciones congénitas de las estructuras que surgen del intestino posterior son también muy variadas y pueden afectar o comprometer exclusivamente al tubo digestivo (**Alteraciones del intestino posterior**) o a la vejiga y la uretra, que serán tratadas en un capítulo subsecuente en este libro.

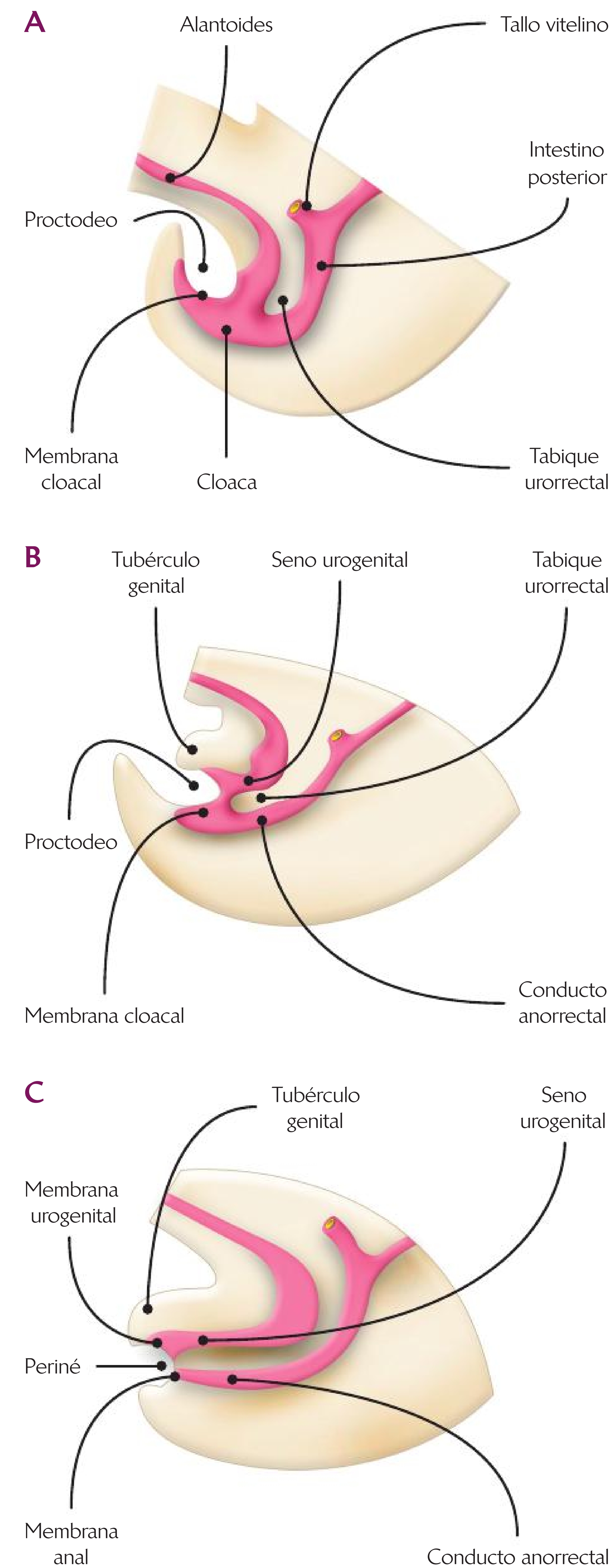


Figura 20-16. Tabicación de la cloaca. **A.** Se ha comenzado a formar el tabique urorrectal que dividirá la cloaca. **B.** El tabique urorrectal ha crecido en dirección a la membrana cloacal y el proctodeo, dividiendo a la cloaca en una porción ventral, el seno urogenital, y una porción dorsal, el conducto anorrectal. **C.** El tabique urorrectal ha alcanzado y se ha fusionado con la membrana cloacal, separando totalmente al seno urogenital del conducto anorrectal, así como a la membrana cloacal en una membrana urogenital y una membrana anal

ALTERACIONES DEL INTESTINO POSTERIOR

Las alteraciones del intestino posterior pueden deberse a trastornos en su inervación, al desarrollo defectuoso del conducto anorrectal o a la falta de comunicación del recto con el exterior.

Megacolon congénito

También llamado *enfermedad de Hirschsprung*, **es multifactorial**, se presenta en 1 de cada 5 000 nacimientos y es mucho más frecuente en varones (4:1). Se caracteriza por la ausencia de células ganglionares parasimpáticas en el plexo mientérico, en todo o parte del colon, lo que produce falta de peristaltismo del colon e impide la progresión del contenido intestinal y, consecuentemente, dilatación del colon por acumulación de su contenido (**Figura 20-17**). **La alteración es** causada por el fracaso en la migración de las células de la cresta neural o una penetración inadecuada a una lámina basal engrosada, por lo que no pueden colonizar el intestino de forma normal. Representa la forma más frecuente de obstrucción intestinal congénita. Presenta manifestaciones con diferentes niveles de gravedad. Lo más frecuente es que el recién nacido presente obstrucción intestinal dentro de las primeras 24 h. También se puede manifestar durante el primer año de vida con estreñimiento, distensión abdominal, obstrucción intestinal y, por lo tanto, retraso del crecimiento. El diagnóstico temprano es importante para prevenir complicaciones como la enterocolitis y la rotura del colon.

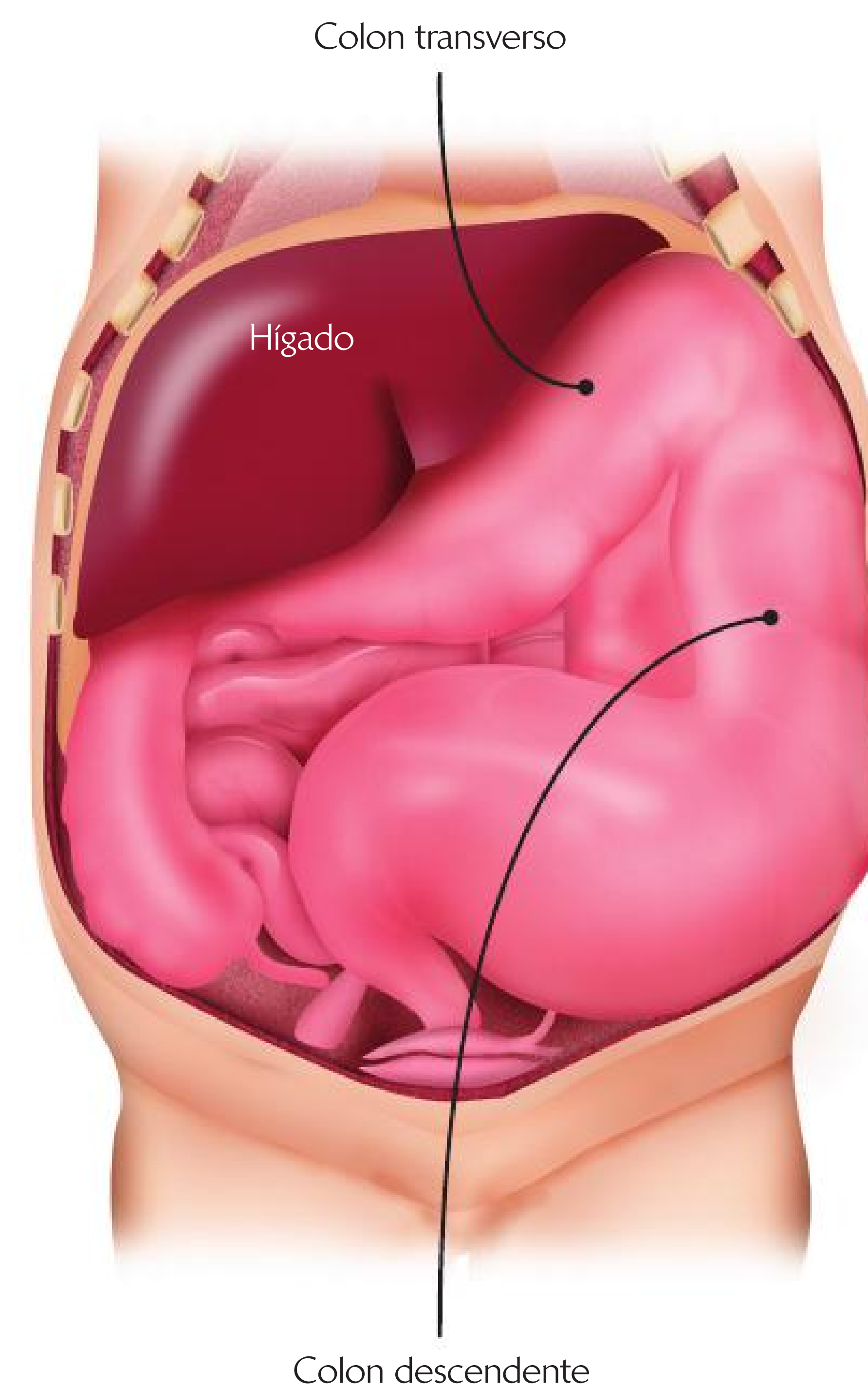


Figura 20-17. Megacolon congénito. Nótese el enorme tamaño del colon transverso y descendente debido al peristaltismo defectuoso que tienen por la deficiencia del plexo mientérico

Malformaciones anorrectales

Son muy variadas pero poco frecuentes, presentándose en 1 de cada 2 500-5 000 recién nacidos vivos. No tienen predilección por sexo. Pueden afectar el ano, la parte distal del recto y las vías genitourinarias, con diferentes niveles de gravedad que van desde una estenosis anal leve y la persistencia de la membrana anal hasta la atresia anal, con o sin fístula hacia una cloaca persistente o extrofia cloacal. Son ocasionadas por alteraciones en la formación del tabique urorrectal, de la cloaca o de ambos. Si la cloaca es muy pequeña o el tabique no crece lo suficiente, el conducto anorrectal se desplaza hacia el seno urogenital. Con ello el recto se puede abrir en la uretra ocasionando una fístula rectouretral o rectovaginal. Las malformaciones anorrectales se asocian frecuentemente con malformaciones extraanales (sistemas urogenital, cardiovascular, digestivo y nervioso).

GLÁNDULAS ANEXAS

Las glándulas anexas del sistema digestivo son el hígado y el páncreas, cuyos primordios se originan como evaginaciones del endodermo del intestino anterior que se introducen en el mesénquima que los rodea, el cual será responsable de completar el desarrollo de estas glándulas.

Hígado y vías biliares

El hígado y las vías biliares comienzan a desarrollarse a principios de la cuarta semana y se forman a partir del endodermo del intestino anterior y del mesodermo esplácnico del tabique transverso. En este momento, de la pared ventral de la porción distal del intestino anterior surge una pequeña evaginación, la yema o divertículo hepático, que se dirige e introduce conforme progresa su desarrollo en el mesogastrio ventral y en el tabique transverso (conformado por mesodermo esplácnico); este divertículo es el precursor del hígado, la vesícula biliar y los conductos biliares (**Figura 20-2A**).

En el interior del mesogastrio ventral, el divertículo hepático crece y se divide en dos porciones: una craneal, más grande, el primordio hepático, y la otra caudal, más pequeña, el primordio vesicular (**Figura 20-10**). **Del primordio hepático** se formarán el hígado, los conductos hepáticos y el colédoco. Del primordio vesicular surgirán la vesícula biliar y el conducto cístico. Cuando el endodermo de la yema hepática empieza a crecer y penetra en el tabique transverso, sus células son bipotenciales y se conocen como ***hepatoblastos***; las células que quedan junto a la vena porta se convierten en células epiteliales de los conductos biliares intrahepáticos o colangiocitos, mientras que el resto de los hepatoblastos se diferenciarán en

hepatocitos para dar lugar a los cordones hepáticos. Los hepatoblastos se anastomosan alrededor de los espacios formados por las venas vitelinas y umbilicales, para crear los sinusoides hepáticos. Los conductos biliares extrahepáticos, la vesícula biliar y los conductos cístico, hepático y colédoco se desarrollan por separado y después se anastomosan. El mesénquima del tabique transverso se diferencia en endotelio de los sinusoides, tejido conjuntivo del hígado y vesícula, músculo liso de la vesícula y conductos biliares y vasos sanguíneos.

Entre la quinta y décima semana, el hígado crece mucho y ocupa la mayor parte de la cavidad abdominal. Es un órgano que adopta una posición asimétrica, aunque esto no está del todo claro. Se piensa que los giros que presenta el estómago y el duodeno inducen al hígado a desplazarse hacia la derecha; también puede influir el epitelio del mesodermo esplácnico, ya que empuja tempranamente a los hepatoblastos para que se desplacen desde la línea media hasta su posición asimétrica, y además puede haber influencia de los vasos que envuelven al hígado, puesto que estos también son asimétricos. Durante gran parte del desarrollo, los lóbulos derecho e izquierdo del hígado son de tamaño similar y se ubican en la línea media (**Figura 20-10B,C**), quedando situado finalmente en el hipocondrio derecho (**Figura 20-18**).

Durante gran parte de la etapa embrionaria y fetal, el hígado tiene una importante función hematopoyética, la cual se inicia en la sexta semana y confiere al hígado un color rojo brillante en esta etapa. El gran tamaño del hígado durante la etapa embrionaria y parte de la fetal es consecuencia de esta función hematopoyética; de hecho, al principio de la etapa fetal, el peso del hígado corresponde a casi el 10% del peso total del feto. La hematopoyesis en el hígado disminuye considerablemente entre las semanas 18 y 20, pero continúa hasta el nacimiento.

La superficie del hígado está recubierta por el peritoneo visceral, excepto en la superficie craneal, que será el área desnuda

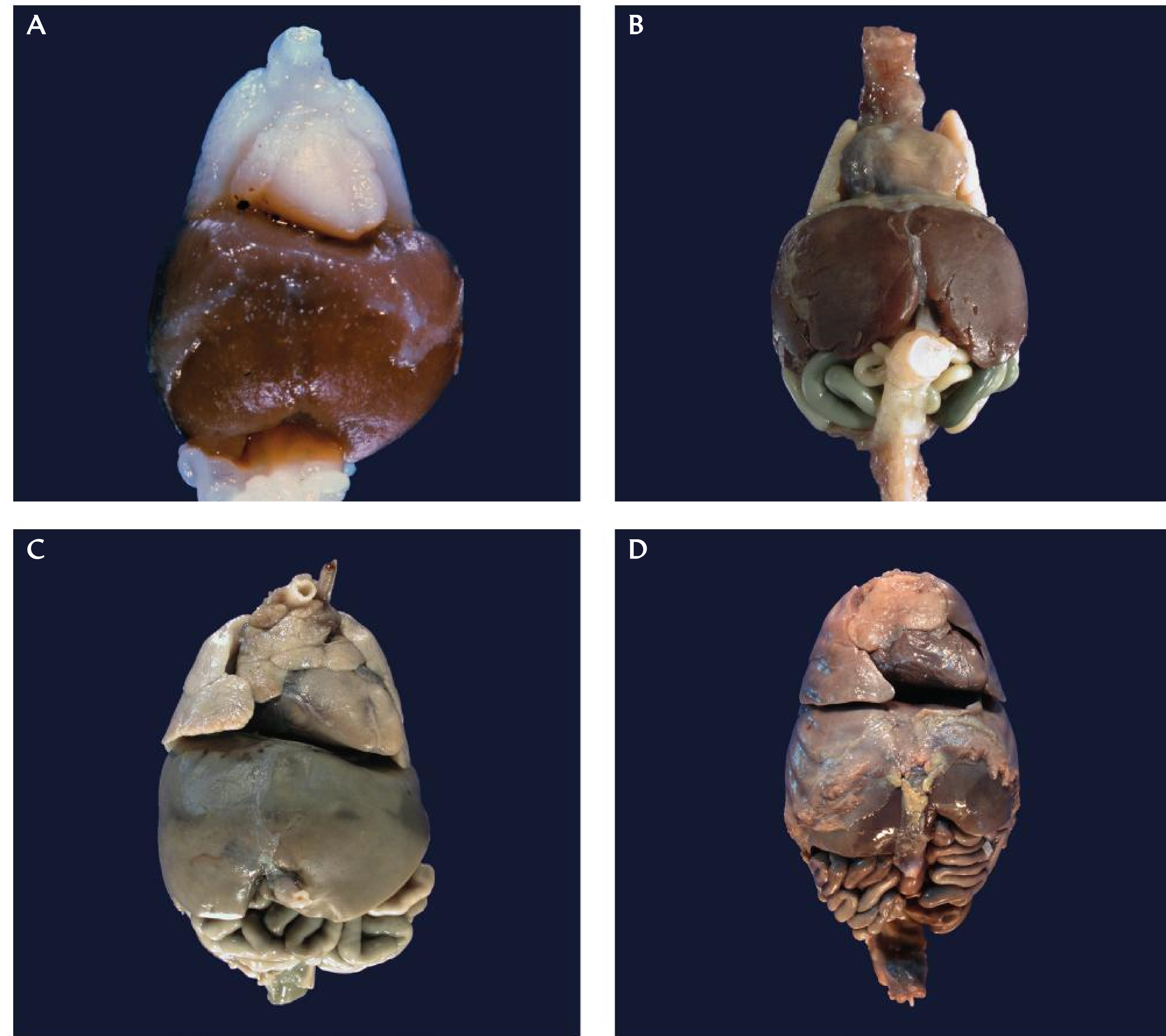


Figura 20-18. Desarrollo del hígado. Bloque visceral toracoabdominal, en una vista ventral. **A.** Bloque visceral de un embrión de la octava semana (estadio 22). **B.** Bloque visceral de un feto de 14 semanas del sexo femenino. **C.** Bloque visceral de un feto de 20 semanas del sexo femenino. **D.** Bloque visceral de un feto de 25 semanas del sexo masculino. Nótese en las cuatro imágenes el enorme tamaño del hígado en relación con las otras vísceras que se ven (pulmones, corazón, intestinos, etc.) y la simetría de sus lóbulos, más marcada en "A" y "B"

del hígado. En esta región solo está en contacto con el tabique transverso, que en esta parte formará el tendón central del diafragma.

Con respecto a la vesícula biliar, se desarrolla de la parte caudal del divertículo hepático, y el conducto cístico del tallo que une a la vesícula con el conducto hepático. El tallo que conecta los conductos hepático y cístico con el duodeno se convierte en el conducto colédoco. Al principio este conducto está unido a la cara ventral del duodeno, y cuando este crece y gira, la entrada del conducto colédoco se desplaza hacia la cara dorsal (**Figura 20-10B,C**).

Los hepatocitos ejercen múltiples funciones, incluyendo el metabolismo de diversas moléculas de la dieta, la desintoxicación de compuestos, el almacenamiento de glucógeno y la secreción de la bilis y de grandes cantidades de proteínas séricas en la sangre. La bilis es producida mediante la degradación de la hemoglobina y la almacenan en la vesícula biliar. Después de la semana 13, la bilis puede llegar al duodeno, lo que le dará un color verde y oscuro al meconio.

Las alteraciones en la morfología del hígado son frecuentes, sobre todo en la formación de sus lóbulos o sus conductos, pero generalmente no tienen importancia funcional, aunque sí quirúrgica en un momento dado. Por el contrario, existen otras anomalías raras pero de gran importancia para el funcionamiento no solo del sistema digestivo, sino de todo el organismo (**Atresia de vías biliares**).

! ATRESIA DE VÍAS BILIARES

La atresia de vías biliares es una anomalía grave que compromete fundamentalmente a los conductos biliares extrahepáticos. Su etiología no es clara y se piensa que puede ser producida por problemas en la recanalización de los conductos biliares o en la formación misma de los conductos, o por infecciones (virales, sífilis, toxoplasmosis, citomegalovirus, etc.) o reacciones inmunitarias durante la vida fetal. Cualquiera que sea la causa, los conductos se fibrosan impidiendo el paso de la bilis hacia el intestino. Su incidencia a nivel mundial es de 1 por cada 9 000-15 000 recién nacidos vivos. Se puede presentar de forma aislada o asociada con otras malformaciones extrahepáticas. Se manifiesta con ictericia tardía 2 semanas después del nacimiento, por lo cual ya no se considera como fisiológica, así como con acolia y coluria. Su reparación quirúrgica suele ser muy compleja o imposible, y en las formas más graves su única solución podría ser un trasplante hepático.

Páncreas

El páncreas se desarrolla principalmente a partir de células endodérmicas que se originan en la parte caudal del intestino anterior, aunque también participa el mesodermo esplácnico. Inicia su desarrollo en la quinta semana a partir de dos brotes o yemas que derivan de la porción caudal del intestino anterior a nivel del duodeno. Estas yemas surgen de las caras opuestas de la pared del duodeno: la yema pancreática dorsal, que es la primera en aparecer y que se proyecta hacia el mesenterio dorsal, y la yema pancreática ventral, muy próxima a la entrada del colédoco, que se introduce en el mesenterio ventral (**Figura 20-19A,B**). De la yema dorsal surge la parte superior de la cabeza del páncreas, su cuello, su cuerpo y su cola, todos ellos incluidos entre las dos capas del mesenterio dorsal. La yema pancreática ventral puede estar formada por una yema o dos (derecha e izquierda), o incluso por múltiples primordios, y da lugar al proceso unciforme y a la parte inferior de la cabeza del páncreas.

Cuando el duodeno gira hacia la derecha y adquiere la forma de "C", la yema pancreática ventral se desplaza hacia la derecha junto con el conducto colédoco y la yema dorsal se traslada hacia la izquierda, adquiriendo una posición oblicua. Como consecuencia del crecimiento y alargamiento del conducto colédoco y el crecimiento diferencial de la pared ventral del duodeno, la yema ventral del páncreas es desplazada dorsalmente, situándose por debajo y por detrás de la yema pancreática dorsal (**Figura 20-19C,D**). Finalmente, durante la séptima semana las dos yemas se fusionan entre sí para conformar el parénquima del páncreas definitivo y los conductos pancreáticos (**Figura 20-19E,F**).

El conducto pancreático principal se forma en su porción proximal de la yema ventral y en su porción distal de la yema dorsal; este conducto, junto con el colédoco, se introduce en el duodeno, en la papila o carúncula duodenal mayor. La porción proximal del conducto de la yema dorsal se puede obliterar y desaparecer o puede persistir como un conducto pancreático accesorio (**Figura 20-19F**); cuando existe, se abre en la papila duodenal menor. Los dos conductos pueden comunicarse entre sí.

Inicialmente, el páncreas es un órgano intraperitoneal. Cuando el estómago, el duodeno y el mesenterio ventral rotan, el páncreas se sitúa a lo largo de la pared abdominal dorsal y se fija a ella, adquiriendo su posición retroperitoneal definitiva por medio de dos fascias: la retroduodenopancreática y la retropancreática o fascia de Toldt I, que fija el cuerpo y parte de la cola.

En el ratón se ha observado que cuando se unen las yemas pancreáticas ocurre una reorganización morfogenética. El epitelio de las ramificaciones contiene células pluripotenciales, mientras que en el tronco tiene células ductales y endocrinas. Las células proacinares en la punta pierden su multipotencia y se convierten en células madre que formarán los acinos. A esto se le llama *transición secundaria*, donde se produce la diferenciación celular tanto endocrina como exocrina.

El páncreas es un órgano mixto endocrino y exocrino; su papel es crítico en la homeostasis de la glucosa y la absorción de nutrientes. La parte endocrina del páncreas está formada por los islotes pancreáticos o de Langerhans, que aparecen a las 12 semanas. Se desarrollan a partir de células que se separan de los túbulos y se distribuyen entre los acinos; estos están compuestos por células B o beta que secretan insulina al principio del período fetal (décima semana). Finalmente, las células beta son rodeadas por las células A o alfa que secretan el glucagón, el cual se ha detectado en el plasma fetal a las 15 semanas.

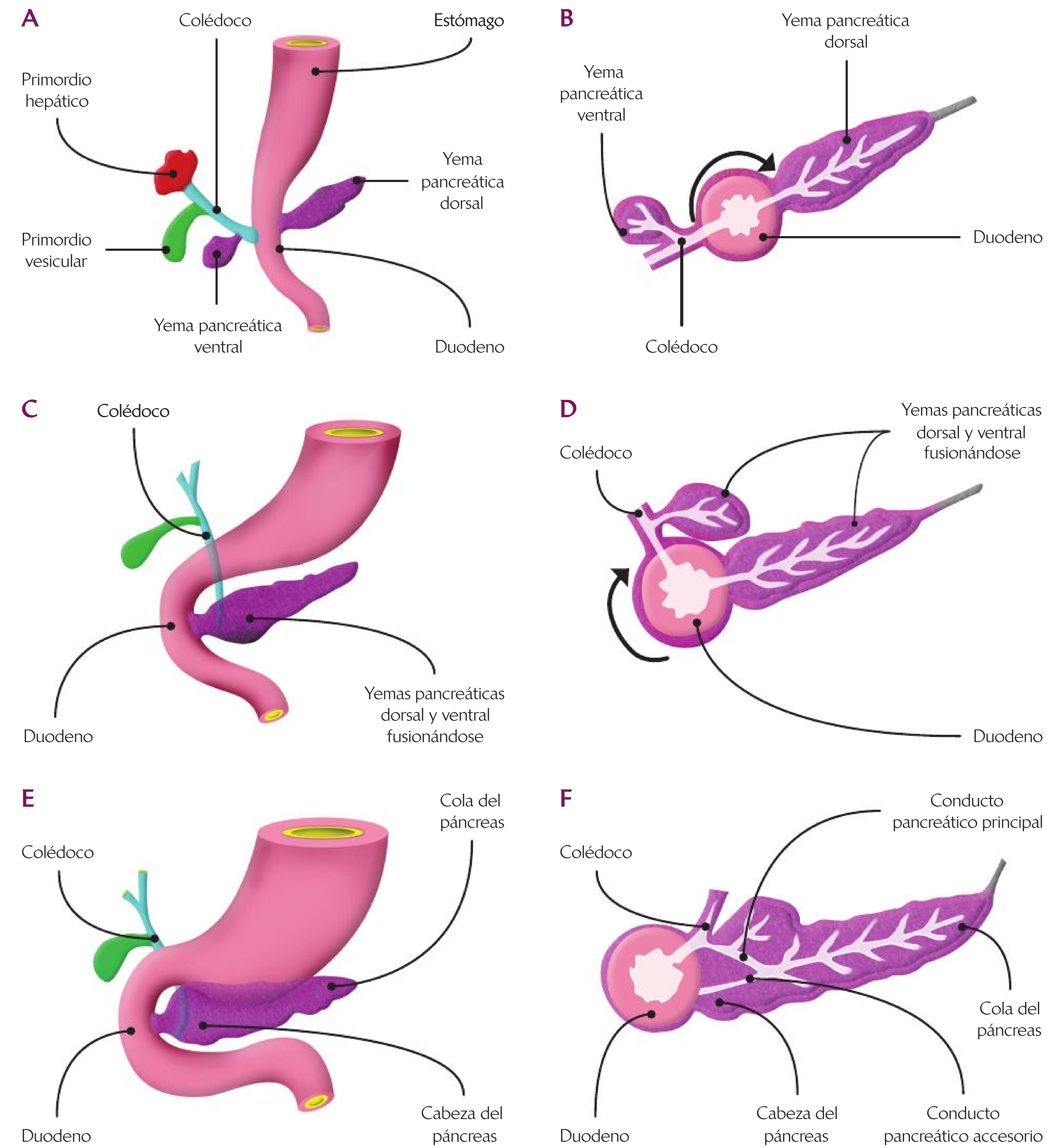


Figura 20-19. Desarrollo del páncreas. **A, B.** Se han formado las yemas pancreáticas ventral y dorsal en los bordes ventral y dorsal del duodeno, respectivamente. **C, D.** Conforme el duodeno está rotando, la yema pancreática ventral se está desplazando hacia atrás hasta contactar con la yema pancreática dorsal. **E, F.** Las yemas pancreáticas se han fusionado para formar el páncreas definitivo

También hay células D o delta que secretan somatostatina y células F que secretan polipéptido pancreático. Estas hormonas se encargan de la regulación del metabolismo de los nutrientes y la homeostasis de la glucosa.

La parte exocrina del páncreas está formada por los acinos pancreáticos, los cuales secretan agua, iones bicarbonato y una gran variedad de enzimas digestivas que son trasladadas al duodeno a través de los conductos pancreáticos. Se empieza a desarrollar al inicio del período fetal, a partir de células que se encuentran agrupadas alrededor de los extremos de estos tubos.

Al igual que el hígado, el páncreas puede tener variaciones en su morfología o puede haber tejido accesorio pancreático en las paredes del estómago o del duodeno que no causan repercusión en la función. La patología congénita del páncreas que sí puede ocasionar problemas en la vida de la persona es cuando el tejido pancrático rodea totalmente al duodeno provocándole obstrucción a este último (**Páncreas anular**).

PÁNCREAS ANULAR

El *páncreas anular* es una anomalía congénita poco frecuente en la que el páncreas rodea totalmente al duodeno y puede causarle obstrucción parcial o total, sobre todo si el tejido pancreático está inflamado (**Figura 20-20**). Se mencionan tres teorías para explicarla: la primera dice que la yema pancreática ventral puede ser bilobulada (derecha e izquierda) y que estas yemas migran en dirección opuesta alrededor de la segunda porción del duodeno; la segunda refiere que ocurre una fijación temprana de la yema pancreática ventral a la pared del duodeno, seguido de la fusión con la yema pancreática dorsal; y la tercera afirma que puede haber una fusión del tejido pancreático aberrante al duodeno. Esta patología puede producir una obstrucción completa o parcial del duodeno y con frecuencia se acompaña de atresia duodenal. En caso de falta de fusión de los brotes pancreáticos dorsal y ventral, sus conductos quedan aislados. Los procesos que involucran alteraciones en la yema pancreática ventral se relacionan con alteraciones de las vías biliares. Es una anomalía congénita que puede producir síntomas en etapas tardías de la vida. Se estima que solo el 33% de los casos son sintomáticos. Se presentan en la edad pediátrica en el 50% de los casos, sobre todo en el período neonatal. En los adultos aparecen entre los 20 y 50 años; los síntomas se manifiestan como pancreatitis recurrentes, estenosis duodenal donde está la corona circular o ulceración gástrica o duodenal.

BAZO

El *bazo* es un órgano linfoide que se desarrolla a partir de un grupo de células mesodérmicas del mesogastrio dorsal.

El bazo es un órgano linfoide que no forma parte del sistema digestivo, pero debido a que se desarrolla a partir de células mesenquimatosas localizadas en el mesogastrio dorsal, es conveniente hacer su descripción junto con los componentes del tubo digestivo.

Este órgano comienza su desarrollo entre la cuarta y quinta semana a partir de un grupo de células mesenquimatosas situadas entre las dos capas del mesogastrio dorsal, muy cerca de donde se formará la curvatura mayor del estómago (**Figura 20-21A**). Su morfología final la adquiere hasta el período fetal. La rotación del estómago y el mesogastrio dorsal va situando al bazo cada vez más a la izquierda, para finalmente pegarse al peritoneo de la pared abdominal en su lado izquierdo, justo por encima del riñón izquierdo, al cual está unido a través del ligamento esplenorrenal; el bazo también quedará unido al estómago por el ligamento gastroesplénico (**Figura 20-21B,C**).

A partir de esas células mesenquimatosas del mesogastrio dorsal se diferencian todo el tejido conjuntivo, los vasos sanguíneos y las células reticulares del bazo, mientras que las células linfáticas que hay en su interior se originan de las células hematopoyéticas que migraron desde el hígado. El bazo funciona como un órgano hematopoyético durante la vida fetal,

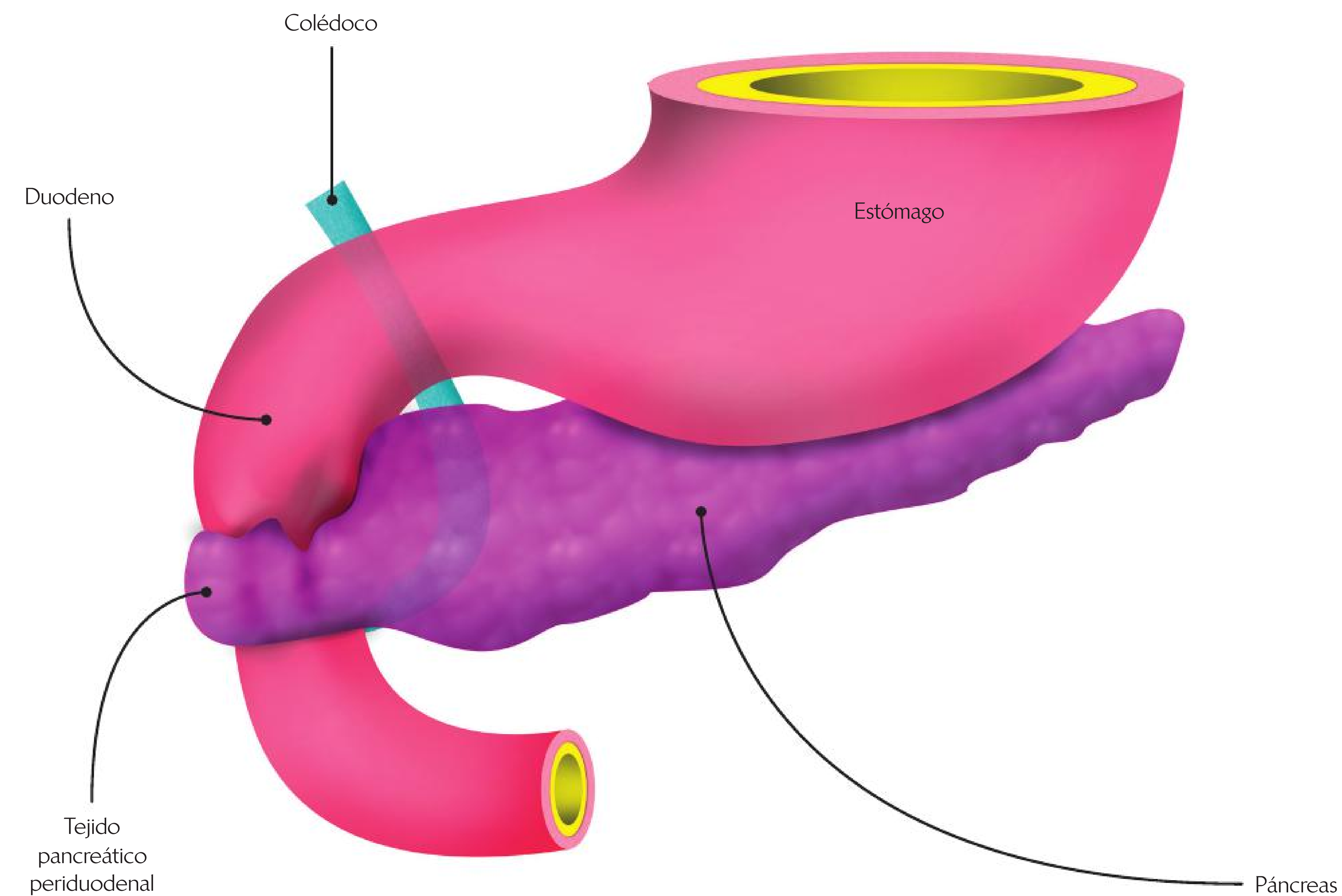


Figura 20-20. Páncreas anular. Nótese cómo el tejido pancreático rodea y estrecha al duodeno, dificultando consecuentemente el tránsito en su interior

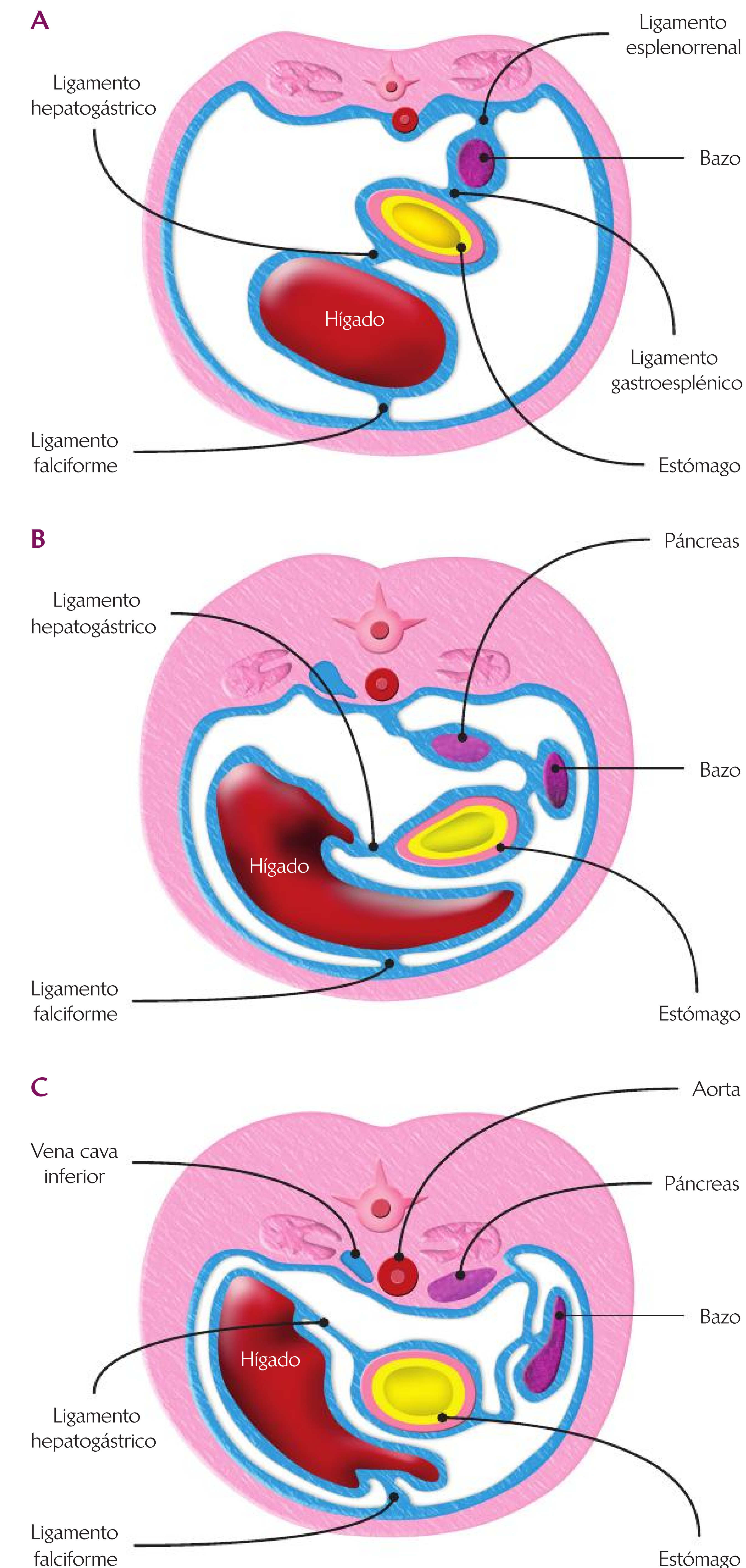


Figura 20-21. Formación del bazo. **A.** El primordio del bazo se ha formado en el espesor del mesogastrio dorsal, que está empezando a ser desplazado hacia la izquierda debido a la rotación del estómago. **B.** El bazo ha alcanzado el lado izquierdo del abdomen, y está unido al páncreas y al estómago por ligamentos. **C.** Ubicación final del bazo manteniendo su posición intraperitoneal, no así la del páncreas, que se vuelve retroperitoneal

fundamentalmente entre los 3 y 5 meses, decreciendo esta función conforme avanza el desarrollo.

Por lo general, el bazo es un órgano único; sin embargo, en ocasiones puede ser bilobulado e incluso multilobulado, pero siempre relacionado con la curvatura mayor del estómago. Estas lobulaciones anómalas pueden observarse de forma aislada o como parte de síndromes complejos como los síndromes de **levoisomerismo** (heterotaxia visceral con poliesplenia), en los cuales la presencia de estas múltiples masas de tejido esplénico son un signo cardinal para el diagnóstico de esa entidad. El bazo puede estar ausente o muy hipoplásico en los síndromes de **dextroisomerismo** (heterotaxia visceral con asplenia), predisponiendo a estos niños a infecciones frecuentes que agravan aún más su pronóstico de vida.

CONTROL MOLECULAR EN EL DESARROLLO DEL TUBO DIGESTIVO

Al final de la gastrulación, el endodermo indiferenciado está formando tres regiones: el intestino anterior, medio y posterior; los factores de transcripción y los receptores de señalización posteriormente establecen su regionalización. El tiempo es una variable importante en el desarrollo embrionario del tubo digestivo y es difícil encontrar este tipo de información, por lo que en la actualidad hay muchas dudas y es difícil establecer un patrón específico en su desarrollo.

Desarrollo inicial del tubo digestivo. Las interacciones epitelio-mesénquima se inician con algunos factores de transcripción que se expresan en diferentes regiones del tubo digestivo.

En el endodermo se expresan *Sox2, Pdx1, Cdx1* y *Cdx2*. Este patrón inicial se estabiliza por estas interacciones, las cuales empiezan por la expresión de *Sonic hedgehog* (*SHH*) en todo el endodermo del tubo digestivo. La expresión del *SHH* regula positivamente factores del mesodermo visceral, los cuales determinan la morfogénesis y la citodiferenciación, sobre todo en el límite caudal del intestino medio y en todo el intestino posterior. También se activan las vías de señalización intercelulares y factores de transcripción, incluidos los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF, *fibroblast growth factor*), activina, proteínas morfogenéticas óseas (BMP, *bone morphogenetic proteins*), Wnt y las vías del ácido retinoico (**Figura 20-22**).

El FGF inicia la morfogénesis del tubo digestivo, inhibiendo la BMP para inducir *Sox2* y

finalmente activar la señalización del ácido retinoico. La presencia de este último establece la regionalización del eje anteroposterior; es dependiente de la concentración: en la faringe es menor y en el colon es mayor. Este gradiente de ácido retinoico induce la expresión de diversos factores de transcripción en cada región.

Intestino anterior y medio. En esta porción del intestino embrionario, *Sox2* es un factor clave de transcripción requerido para el mantenimiento de células embrionarias pluripotenciales y la morfogénesis de varios epitelios. *Sox2* regula dos procesos independientes: 1) la morfogénesis de la tráquea y el esófago y 2) la diferenciación del intestino anterior en esófago, y además en el estómago establece su parte proximal y distal. La expresión de *Sox2* en el intestino anterior está regulada negativamente por la señalización BMP (**Figura 20-22**). El intestino anterior positivo para *Sox2* se diferencia en el revestimiento epitelial en etapas tempranas, para desarrollar el páncreas y el sistema biliar extrahepático. La morfogénesis del intestino anterior está regulada por el mesodermo del corazón, que secreta FGF. Las concentraciones más bajas de FGF activan los genes específicos del hígado.

En la formación del estómago hay interacciones epitelio-mesénquima complejas. El mesodermo gástrico especifica el destino del endodermo gástrico cercano. Este endodermo es competente para responder a señales de inducción gástrica durante un breve período, ya que es un proceso temporal y dinámico. Se sabe poco sobre los mecanismos que segregan los linajes gástricos y hepáticos tempranos, excepto que la activación de BMP y FGF promueve la especificación hepática, mientras que su ausencia permite el desarrollo del estómago (**Figura 20-22**). El epitelio de la mucosa gástrica se divide en dos compartimentos con células especializadas que funcionan de forma complementaria. La región más proximal contiene células fúndicas: son las células parietales (secretan ácidos), células principales (producen enzimas) y células protectoras (productoras de moco). El factor de transcripción Gata4 se expresa en esta región.

La región distal del estómago es el antro. Su diferenciación está determinada por el ácido retinoico. Esta región tiene células mucosas y endocrinas: las células G (secretan gastrina) y las células D (secretan somatostatina). El factor de transcripción *Nkx6-3* se requiere en las etapas embrionarias para la especificación de las células G. *Pdx1* produce la diferenciación de las células G en etapas posteriores. *Ngn3* y *Pax6* son necesarios para producir las células G y D, y *Pax4* es esencial para las células D. En el antro, *Gata4* se expresa de manera abundante y este gen es uno de los pocos que se requieren para la especificación del estómago.

El factor de transcripción *Barx1* se expresa principalmente en el mesénquima que rodea la parte distal del intestino anterior (estómago) y el intestino medio. También el factor de transcripción *homeobox Hoxa5* se expresa en el mesénquima y se requiere para un desarrollo adecuado de esta región. El factor pancreático (*Pdx1*) se expresa también en la región distal del estómago y en el epitelio del intestino proximal (**Figura 20-22**).

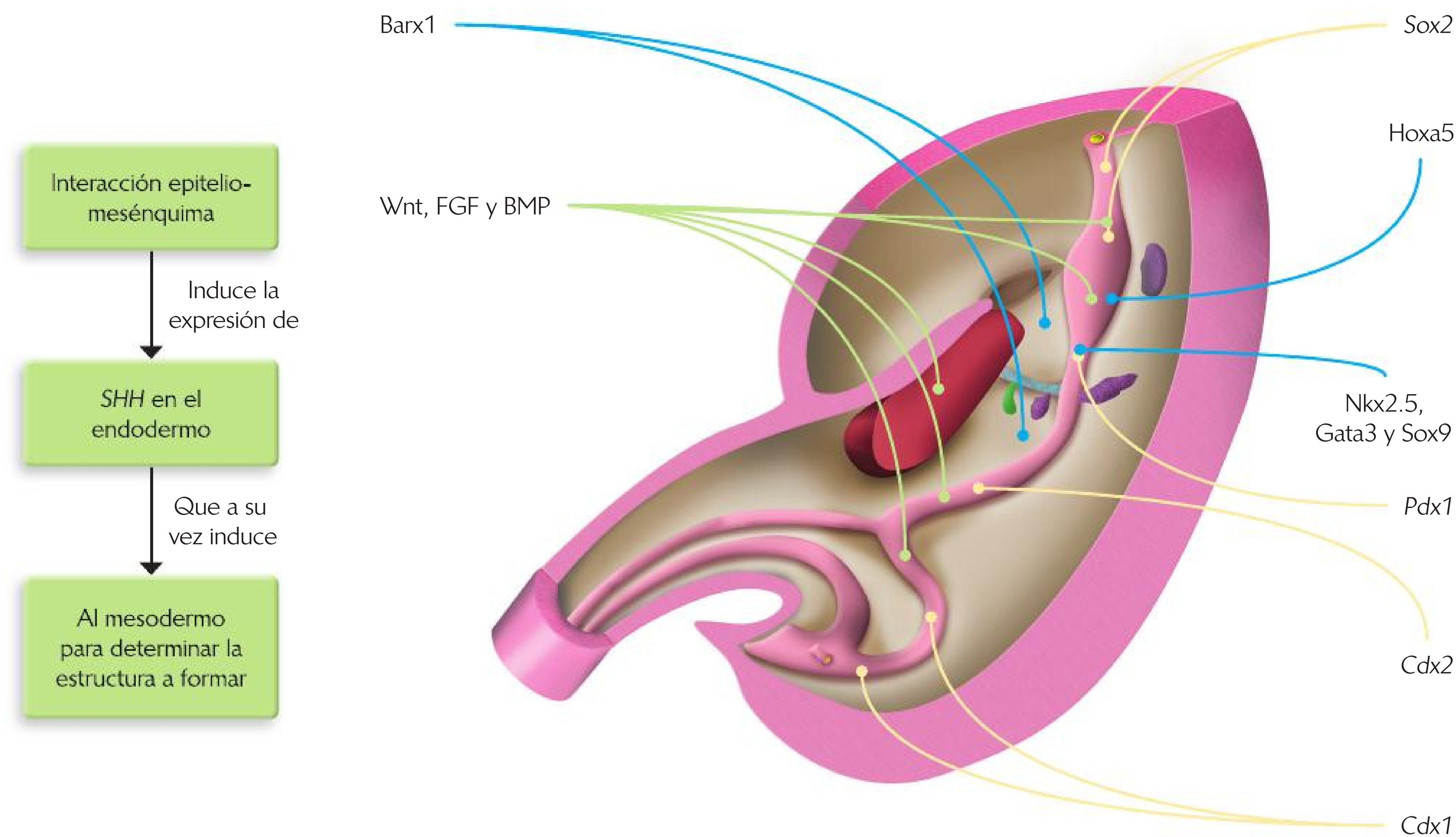


Figura 20-22. Esquema que muestra la regulación molecular del tubo digestivo. En *amarillo* se muestran los genes que se expresan en el endodermo y se indica su especificación regional: *Sox2* (esófago y estómago), *Pdx1* (antro del estómago y páncreas), *Cdx1* y *Cdx2* (intestino medio y posterior). En *verde* se indican los efectos directos de Wnt, FGF y BMP sobre el endodermo, pero siempre en presencia del mesodermo. En *azul* se señalan los factores de transcripción que se expresan en el mesénquima: Hoxa5 (antro del estómago), Barx1 (estómago y parte proximal del intestino medio), Nkx2.5, Gata3 y Sox9 (antro y píloro del estómago)

La señalización del ácido retinoico es clave para la organogénesis del intestino anterior. Integra las vías de Wnt y el factor de crecimiento transformante β (TGF-β, *transforming growth factor β*), inhibiendo la expresión del antagonista de Wnt y previniendo la expresión de TGF-β. Esta misma señalización mantiene el límite del intestino anterior y medio, y actúa en conjunto con las vías de señalización de Wnt y BMP; también los factores de transcripción *Sox2* y *Cdx2* son reguladores importantes en el establecimiento de este límite. Es posible que el Wnt secretado tempranamente promueva la especificación intestinal, mientras que una señal de Wnt secretada posteriormente regule el patrón gástrico.

Intestino posterior. Los mecanismos de las vías moleculares del intestino posterior son poco conocidos. *Hoxc5* y *Hoxa13* se expresan en el endodermo del intestino medio y posterior. La señalización específica de este endodermo es a través de FGF y Wnt, y durante la gestación media y tardía es el *Cdx1* y *Cdx2*. Este último se requiere para la especificación del intestino posterior.

Hígado. En el desarrollo del hígado, desde la especificación hepática hasta su maduración se requiere de interacciones entre las células hepatobiliares derivadas del endodermo y el mesodermo (mesoteliales, estrelladas, mesenquimatosas, endoteliales sinusoidales y hematopoyéticas). Este mesodermo tiene múltiples vías de señalización que regulan el desarrollo del hígado. Además, interactúa con los tejidos y órganos circundantes a través del mesenterio ventral.

Durante el desarrollo, los hepatoblastos se especifican en el endodermo del tubo digestivo anterior mediante señales liberadas por el mesodermo adyacente, incluidos los ligandos de BMP, FGF y Wnt (**Figura 20-22**). Las BMP, incluyendo BMP-2 y BMP-4, son sintetizadas y secretadas por las células mesenquimatosas del septo transverso y el mesodermo lateral. La señalización de BMP funciona a través de la cascada Smad1/5/8-Smad4, que activa la expresión de *Gata4*. Este es uno de los factores para la especificación hepática. La activación de BMP también inhibe la expresión de *Pdx1* y de factores de transcripción relacionados con el desarrollo pancreático. La señalización de FGF determina la especificación hepática y modula la proliferación y expansión de la yema hepática. Esta señal, producida por las células hepáticas estrelladas, activa la cascada de la catenina β a través de Fgfr2b. La señalización del factor de crecimiento de hepatocitos promueve la proliferación de hepatoblastos. La señalización Wnt también es necesaria para el desarrollo de las yemas hepáticas.

Páncreas. La organogénesis del páncreas depende de interacciones entre las células epiteliales derivadas del endodermo (células exocrinas y endocrinas) y el mesodermo esplácnico. Se desconoce buena parte de estas interacciones, que comparten precursores comunes en el endodermo y adquieren su diferenciación a través de múltiples etapas.

En los tejidos embrionarios y fetales humanos, el SHH y el factor *homeobox* pancreático y duodenal 1 (Pdx1) son necesarios para el desarrollo pancreático y una maduración adecuada de sus células; se pueden detectar desde la cuarta semana de gestación. En la quinta semana, las yemas pancreáticas ventral y dorsal están marcadas por factores de transcripción: Pdx1, proteínas de unión Gata4 y 6 y Sox9. A partir de la octava semana, las células del conducto pancreático se caracterizan por Sox9, Foxa2 y Pdx1. Más tarde, se forman progenitores endocrinos y exocrinos comprometidos que expresan la neurogenina 3 (Ngn3) y MafA, que marca las células beta diferenciadas.

La especificación de las dos yemas pancreáticas depende de las señales del mesodermo esplácnico. La yema pancreática dorsal recibe señales del mesodermo durante la gastrulación, seguida de las señales de la notocorda y la aorta dorsal. Estos secretan FGF-2 y activina, los cuales reprimen la expresión de *SHH* del endodermo del tubo digestivo destinado a formar la yema pancreática dorsal. La yema ventral recibe señales del mesodermo esplácnico, el mesodermo cardíaco y el septo transverso.

En el páncreas embrionario, la expresión de FGF-10 se restringe al mesénquima que se expresa solo en las primeras etapas del desarrollo, mientras las células epiteliales expresan su receptor Fgfr2b.

RESUMEN

- El sistema digestivo está constituido anatómicamente por el tubo digestivo y dos glándulas anexas. Se desarrolla a partir del intestino primitivo embrionario y del mesodermo que lo rodea, a partir de la cuarta semana.
- El intestino primitivo se forma durante la cuarta semana como consecuencia del proceso de flexión o tubulación del embrión. Este proceso, entre otras cosas importantes, da lugar al intestino anterior, medio y posterior (caudal), a partir de los cuales se formarán los primordios de todos los órganos que integran el sistema digestivo.
- Del intestino anterior se originarán la faringe, el esófago, el esbozo laringotraqueal (que a su vez formará parte del sistema respiratorio), el estómago, la primera porción del duodeno, la porción craneal de la segunda porción del duodeno, el hígado, la vesícula biliar, las vías biliares y el páncreas. Del intestino medio provendrán la parte caudal de la segunda porción del duodeno, la tercera y cuarta porción del duodeno, el yeyuno, el íleon, el ciego, el apéndice vermiforme, el colon ascendente y el tercio derecho o proximal y tercio medio del colon transverso. Del intestino posterior derivarán el tercio distal o izquierdo del colon transverso, el colon descendente, el colon sigmoide, el recto y los dos tercios superiores del conducto anal.
- El esófago y el estómago se desarrollarán a partir del intestino anterior y del mesénquima de origen mesodérmico que los rodea. Del endodermo del intestino anterior se formarán el epitelio y las glándulas, y del mesodermo circundante la musculatura, el tejido conjuntivo y los vasos sanguíneos. Durante su desarrollo presentarán un giro de aproximadamente 90° en sentido horario (viéndolo desde arriba) que llevará a su pared izquierda original hacia adelante, y a su pared derecha original hacia atrás, y con ellas a los nervios vagos correspondientes que los inervan.
- El duodeno se formará del intestino anterior y medio, cuyo endodermo conformará su epitelio, y del mesénquima circundante, que dará lugar al músculo, el tejido conjuntivo y los vasos sanguíneos. También durante su desarrollo presentará una flexión y giro hacia la derecha que será determinante para su posición definitiva y su trayecto intraperitoneal o extraperitoneal.
- El yeyuno y el íleon se desarrollarán del intestino medio y del mesénquima circundante. Esta porción del intestino dará lugar a un asa que se alojará en la base del cordón umbilical, una de cuyas porciones conforma estos dos segmentos, mientras que el resto formará parte del intestino grueso. Hacia la novena o décima semana, el asa del intestino medio se introducirá a la cavidad abdominal, experimentando durante este proceso un giro de aproximadamente 270° que será determinante para la particular disposición de los órganos abdominales y de los mesenterios que los cubren.
- El intestino grueso, el colon ascendente, el ciego y parte del colon transverso se formarán también del asa del intestino medio, mientras que el resto del colon transverso y el colon descendente lo harán a partir del intestino posterior (caudal), cuyo endodermo conformará su epitelio y glándulas. El mesénquima que lo rodea dará lugar a las capas restantes de estos órganos.
- La cloaca, que constituye la porción terminal del intestino posterior, se dividirá en dos porciones: el seno urogenital y el conducto anorrectal, participando en la formación de estructuras de los sistemas digestivo y urogenital.
- El hígado y el páncreas tendrán su origen en brotes o yemas del endodermo del intestino anterior, que se introducirán en el mesogastrio ventral y en el mesogastrio dorsal, donde el tejido mesodérmico de estos, junto con el del tabique transverso, se encargará de formar el estroma de estas glándulas, así como sus conductos, tejido conjuntivo y vasos.

AUTOEVALUACIÓN

Visita el sitio web complementario para resolver las siguientes preguntas:

( ) **1.** ¿Qué le sucede al mesogastrio cuando el estómago rota?
a. El dorsal es llevado hacia el lado izquierdo para formar la bolsa epiploica
b. El ventral no se mueve porque contiene al hígado
c. El dorsal es llevado hacia el lado derecho para formar la bolsa epiploica
d. El ventral es llevado hacia la izquierda y forma el omento o epiplón menor

( ) **2.** ¿Qué derivados se forman en el hígado a partir del endodermo?
a. Cordones epiteliales
b. Tejido hematopoyético
c. Eritrocitos
d. Cordones hepáticos

( ) **3.** El siguiente es un derivado del mesenterio que degeneró en su mayor parte y se localiza entre el hígado y la pared anterior del abdomen:
a. Epiplón menor
b. Epiplón gastrohepático
c. Epiplón duodenohepático
d. Ligamento falciforme

( ) **4.** La rotación que tiene el intestino medio dentro de la hernia umbilical fisiológica es de:
a. 90° en dirección de las manecillas del reloj
b. 90° en sentido contrario a las manecillas del reloj
c. 180° en dirección de las manecillas del reloj
d. 180° en sentido contrario a las manecillas del reloj

( ) **5.** Cuando los derivados de la rama caudal del intestino medio ingresan en la cavidad peritoneal, ¿dónde se colocan?
a. El yeyuno e íleon en el lado izquierdo del abdomen
b. El ciego y el apéndice debajo del hígado
c. El ciego y el apéndice en la fosa ilíaca derecha
d. El colon ascendente en su posición definitiva

( ) **6.** Regiones en las que se divide el intestino primitivo y cuál de ellas se comunica con el saco vitelino:
a. Posterior, anterior, caudal y se comunica la región anterior
b. Medio, posterior, anterior y se comunica la región posterior
c. Medio, anterior, posterior y se comunica la región caudal
d. Posterior, anterior, medio y se comunica la región media

( ) **7.** Representa el remanente de la porción proximal del tallo vitelino. En ocasiones puede contener mucosa gástrica y en ocasiones puede producir sangrado de tubo digestivo:
a. Gastrosquisis
b. Onfalocele
c. Divertículo ileal (de Meckel)
d. Atresia intestinal

( ) **8.** Recién nacido masculino, con antecedente ecográfico de polihidramnios; en la reanimación no se logra pasar la sonda nasogástrica. La principal sospecha diagnóstica es:
a. Hipertrofia pilórica
b. Atresia esofágica
c. Estenosis duodenal
d. Enfermedad de Hirschprung

( ) **9.** La fusión de las yemas ventral y dorsal del páncreas se origina a partir de:
a. El desplazamiento hacia la izquierda y ventral de la yema ventral
b. La rotación del duodeno y desplazamiento dorsal de la yema ventral
c. La rotación del duodeno y desplazamiento ventral de la yema dorsal
d. El desplazamiento hacia la derecha y ventral de la yema dorsal

( ) **10.** El hígado se origina a partir de:

a. Parte caudal del endodermo del intestino anterior
b. Mesodermo esplácnico
c. Parte intermedia de endodermo del intestino posterior
d. Parte craneal de endodermo del intestino anterior

 VISITA EL SITIO WEB Y ENCONTRARÁS:

- Figuras
- Casos clínicos
- Embriofetoteca
- Enlaces de interés
- Lecturas recomendadas

2)2 0500 2)212)21

2016, 2017, 2018, 20

17, 2018, 2019,

CAPÍTULO 21

DESARROLLO DEL SISTEMA RESPIRATORIO

Ma. Guadalupe Treviño Alanís
Sergio Salazar Marioni
Teresa Fortoul van der Goes
Jorge Alberto Martínez Dávila
Manuel Arteaga Martínez

OBJETIVOS

- Describir el desarrollo de las vías respiratorias superiores e inferiores.
- Reconocer los cambios morfológicos pulmonares y relacionarlos con la edad gestacional.
- Identificar y comprender la causa de la patología respiratoria en el recién nacido y en el adulto para la toma de decisiones en el tratamiento.

INTRODUCCIÓN

Los pulmones, como órganos centrales del sistema respiratorio, se encargan de la oxigenación de la sangre a través de la membrana alveolocapilar. La ***respiración* se define como el transporte de oxígeno al interior de los tejidos y del dióxido de carbono en** dirección opuesta. Esta función es vital y el organismo se prepara para ello durante toda la gestación. Es de esperar que cualquier alteración del desarrollo pulmonar se manifieste en problemas graves en el momento del nacimiento o en la etapa perinatal.

Entender el origen de las anomalías congénitas y la patología del sistema respiratorio es el fundamento para conocer el desarrollo embrionario normal del pulmón. Las causas más frecuentes de insuficiencia respiratoria, que se traduce como hipoxia en el recién nacido, son la prematurez y la diabetes mellitus materna; sin embargo, el conocimiento del desarrollo embrionario también debe considerarse en la fisiopatología de las enfermedades adquiridas; por ejemplo, en el adulto la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por una disminución en la superficie alveolocapilar que limita el intercambio gaseoso. Uno de los factores de riesgo para que esto ocurra es el antecedente de hábito tabáquico positivo, y los componentes del humo del tabaco son los causantes del daño. Por otro lado, un factor genético asociado en la EPOC es la deficiencia de antitripsina α1 (α1-AT) o inhibidor de la proteasa (α1-PI); esta insuficiencia suele asociarse con anomalías congénitas pulmonares o presentarse sola, como una causa rara de enfisema pulmonar.

CONSTITUCIÓN MORFOLÓGICA DEFINITIVA DEL SISTEMA RESPIRATORIO

Morfológicamente, el sistema respiratorio se divide en vías respiratorias superiores (constituidas por la nariz, las cavidades nasales, los senos paranasales y la faringe) y vías respiratorias inferiores (conformadas por la laringe, la tráquea, los bronquios, los bronquiolos y los alvéolos).

El sistema respiratorio es responsable del intercambio gaseoso, esto es, capta el oxígeno (O_2) y elimina el dióxido de carbono (CO_2). Está constituido por las vías respiratorias superiores, que incluyen la nariz, las cavidades nasales, los senos paranasales y la faringe, y las vías respiratorias inferiores, integradas por la laringe, la tráquea, los bronquios, los bronquiolos y los alvéolos, y estos tres últimos constituyen el pulmón.

El aire ingresa en el organismo por las fosas nasales, pasa por la faringe y llega finalmente a la laringe. La laringe se conecta con la tráquea, que se bifurca en dos bronquios principales, a su vez divididos en tres bronquios secundarios en el pulmón derecho y dos bronquios secundarios en el izquierdo. Los bronquios secundarios o lobulares se sumergen en el tejido pulmonar, donde funcionan como un túnel hacia los alvéolos. Los bronquios secundarios se ramifican con el estímulo del factor de crecimiento de fibroblastos 10 (FGF-10, *fibroblast growth factor 10*) en bronquios segmentarios, posteriormente en bronquiolos terminales, luego en bronquiolos respiratorios y, finalmente, terminan en los alvéolos. El tejido de sostén, originado del mesodermo esplácnico, recubre todas las estructuras anatómicas a partir de los bronquios lobulares.

Los dos pulmones, órganos de consistencia esponjosa, se localizan en la caja torácica. Están formados por células derivadas del endodermo y del mesodermo esplácnico. Los pulmones están cubiertos por la pleura visceral y la pleura parietal, y entre estas existe un espacio denominado *cavidad interpleural* que contiene líquido pleural. El intercambio gaseoso ocurre entre la membrana alveolocapilar, constituida por la pared alveolar y la pared del capilar pulmonar.

MORFOGÉNESIS DEL SISTEMA RESPIRATORIO

El sistema respiratorio inicia su desarrollo en la cuarta semana y lo concluye hasta la infancia. La nariz y la cavidad nasal surgen del proceso frontonasal medial. La laringe, la tráquea, los bronquios y los pulmones se forman a partir del primordio respiratorio que se origina como una evaginación del intestino anterior.

El sistema respiratorio comienza su desarrollo a la mitad de la cuarta semana, cuando en el piso del intestino anterior aparece la hendidura laringotraqueal, que se localiza en la línea media a la altura de las terceras, cuartas y sextas bolsas faríngeas (**Figura 21-1**). El epitelio que reviste la hendidura laringotraqueal se divide en tres porciones: cefálica, media y caudal. La porción cefálica da lugar al epitelio que revestirá a la faringe; la porción media al epitelio que revestirá a la laringe; y la porción caudal presenta una evaginación que forma el esbozo respiratorio. El esbozo respiratorio, en su porción cefálica, se alarga y se diferencia en la tráquea, los bronquios y los bronquiolos, mientras que en su porción caudal da lugar a los alvéolos. El ácido retinoico desempeña un papel muy importante en el aspecto y localización del esbozo respiratorio. Se informa que la deficiencia de vitamina A produce

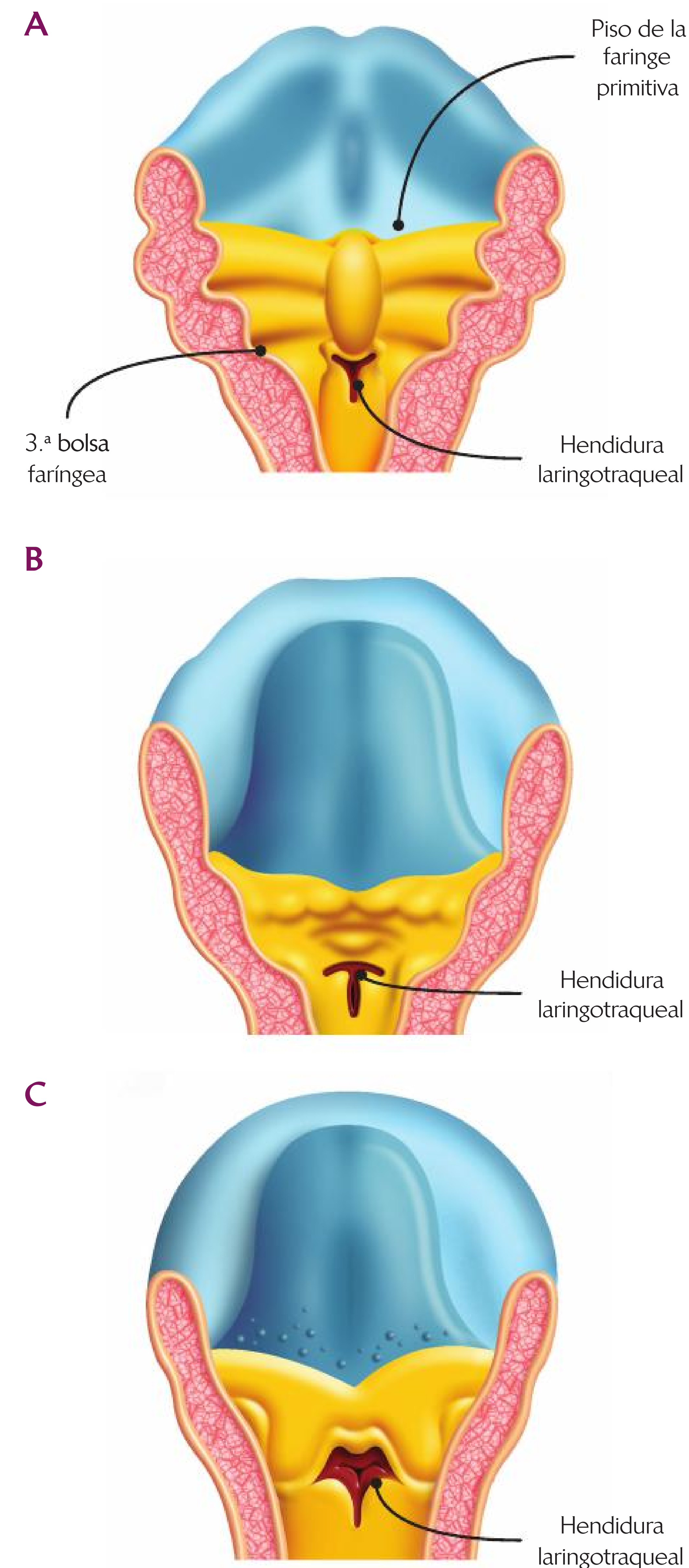


Figura 21-1. Desarrollo de la hendidura laríngea, a nivel de las bolsas faríngeas III, IV y VI. **A.** Sexta semana. **B.** Octava semana. **C.** Décimo segunda semana

malformaciones graves del pulmón, que incluyen fístula traqueoesofágica, hipoplasia pulmonar y agenesia del pulmón izquierdo. Este compuesto regula la expresión del FGF-10 y la formación del intestino anterior. Se ha señalado que en la región del intestino anterior de donde surge el esbozo respiratorio se expresa el factor de transcripción Nkx2.1 y que la inducción para el desarrollo del esbozo está regulada por el mesodermo adyacente a través de Wnt y FGF.

Nariz y cavidad nasal

La nariz se desarrolla de la porción lateral de la prominencia frontonasal, a partir de la cuarta semana (**Capítulo 16**). El mesénquima de esta prominencia frontonasal se origina fundamentalmente de las células de la cresta neural, y durante su desarrollo existe una importante interacción ectodermo-mesénquima. La primera manifestación de la nariz son dos engrosamientos ovales bilaterales del ectodermo superficial, las placodas nasales, en las porciones ventrolaterales de la prominencia frontonasal.

Al principio las placodas nasales son convexas, pero casi de inmediato comienzan a deprimirse en el centro, transformándose en unas estructuras cóncavas, las fóveas nasales. El mesénquima de los bordes de las fóveas nasales prolifera formando elevaciones en forma de herradura, cuyas ramas o astas constituyen las prominencias nasales medial y lateral, y entre ellas el saco nasal primitivo. Hacia el final de la quinta semana empiezan a migrar los procesos maxilares hacia la línea media, lo cual mueve también a las prominencias nasales mediales y laterales en esa misma dirección. En este momento, las prominencias nasales laterales están separadas de los procesos maxilares por una hendidura, el surco nasolagrimal; sin embargo, al final de la sexta semana se establece una continuidad entre estas estructuras. Entre la séptima y la décima semana, las prominencias nasales mediales se fusionan entre sí para formar el segmento intermaxilar, el cual dará lugar a varias estructuras de la cara. Las prominencias nasales laterales darán origen finalmente a las alas de la nariz, mientras que de las nasales mediales surgirán la punta de la nariz y el tabique nasal.

Conforme se desarrollan las prominencias nasales, las fóveas nasales **se profundizan y forman los sacos nasales** primitivos, los cuales crecen dorsalmente por debajo del prosencéfalo, aumentando su profundidad debido al crecimiento de las prominencias nasales y a su penetración en el mesénquima distal. Finalmente, los sacos nasales se unen entre sí y forman la cavidad nasal primitiva (**Figura 21-2**), **cuyo fondo** está constituido por una membrana, la membrana buconasal o membrana de las coanas. La membrana buconasal comienza a romperse durante la sexta semana, lo que permitirá la comunicación de la cavidad nasal con la cavidad bucal a través de las coanas primitivas, justo detrás del paladar primario. Entre tanto, las prominencias nasales mediales se están fusionando para dar lugar al tabique nasal y, de manera simultánea, se están desarrollando los procesos palatinos de las prominencias maxilares para formar el paladar secundario, el cual se fusiona

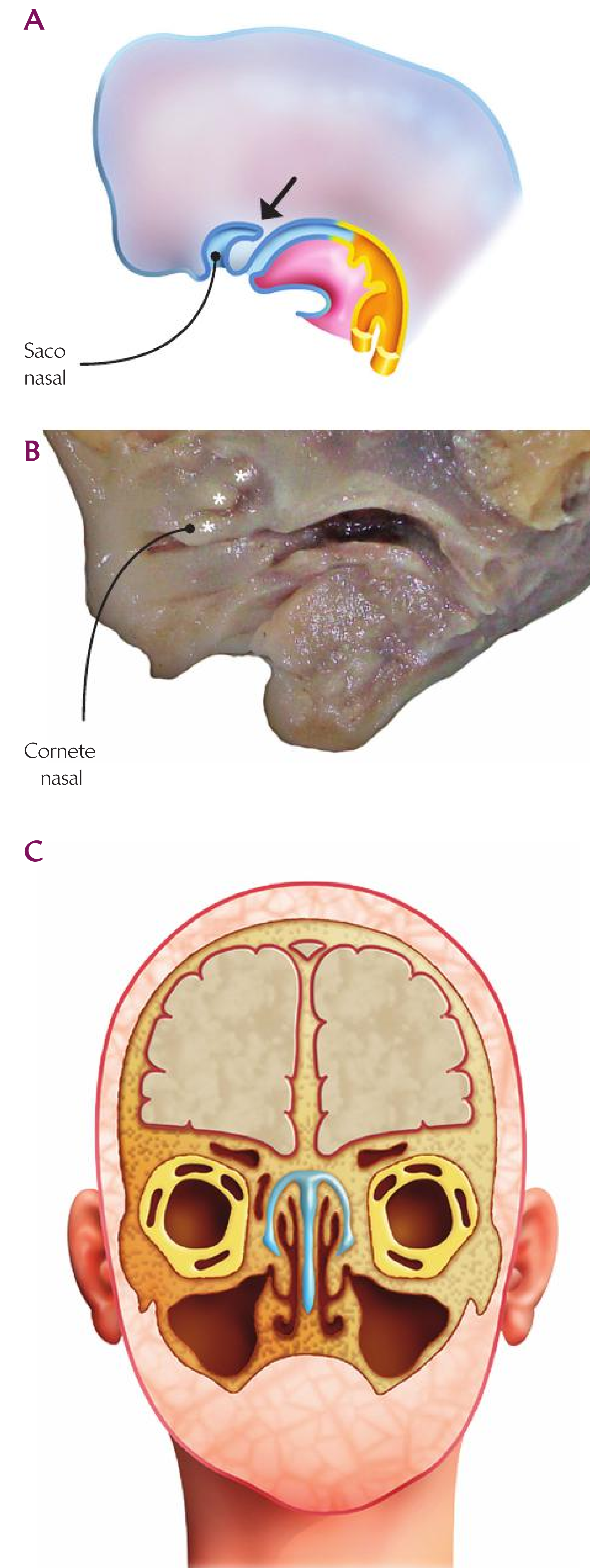


Figura 21-2. Desarrollo de las fosas nasales. **A.** Saco y membrana coanal (*flecha*), cuarta semana. **B.** Corte medio sagital de la cabeza de un feto humano de 14 semanas: se observan la cavidad nasal y los cornetes (*). **C.** Esquema de un corte coronal donde se identifica la posición anatómica del tabique nasal, la cavidad nasal y los cornetes

con el paladar primario y con el tabique nasal, desplazando hacia atrás a las coanas primitivas para conformar las coanas definitivas a nivel de la nasofaringe. En las paredes laterales de la cavidad nasal se desarrollan también durante estas semanas los cornetes superior, medio e inferior, y el epitelio ectodérmico en el techo de la cavidad nasal comienza a especializarse para formar el epitelio olfatorio.

Laringe y epiglotis

La laringe y la epiglotis comienzan a formarse en la cuarta semana. En este momento, el primordio del sistema respiratorio está constituido por una evaginación medial de la pared ventral del extremo caudal de la faringe primitiva (caudal a las cuartas bolsas faríngeas): la hendidura laringotraqueal. El endodermo que recubre la hendidura laringotraqueal dará origen al epitelio y las glándulas de la laringe, tráquea y bronquios y al epitelio pulmonar. El mesodermo esplácnico que rodea la hendidura originará el tejido conjuntivo, el cartílago y el músculo liso de estas estructuras.

Al final de la cuarta semana, la hendidura laringotraqueal se profundiza para formar el divertículo laringotraqueal, el cual se alarga y se ensancha en su extremo distal para formar la yema broncopulmonar. Conforme se elonga el divertículo laringotraqueal, a los lados se forman dos pliegues o rebordes longitudinales que se profundizan y aproximan entre sí en dirección ventromedial hasta fusionarse y formar el tabique traqueoesofágico, el cual separa el tubo laringotraqueal del intestino anterior. El crecimiento de este tabique es regulado por Wnt.

El epitelio de la laringe se forma a partir del endodermo del tubo laringotraqueal y los cartílagos de la laringe se originan del mesénquima de los cuarto y sexto arcos faríngeos (a su vez derivados de las células de la cresta neural). A los lados de la hendidura laringotraqueal, el mesénquima protruye formando dos elevaciones, las tumefacciones o engrosamientos aritenoides, convirtiendo la hendidura original en un orificio en forma de "T", la glotis primitiva. El epitelio laríngeo prolifera y oblitera temporalmente la luz de la laringe (hasta la octava semana) (**Capítulo 16**).

Una vez que se forman la glotis primitiva y los engrosamientos aritenoides, la hendidura laringotraqueal comienza la recanalización entre la novena y décima semana del desarrollo (**Figura 21-1**). Durante el tiempo de la recanalización laríngea aparecen dos recesos laterales en la laringe, los ventrículos laríngeos, limitados por dos pliegues de la mucosa, los pliegues vocales y los pliegues vestibulares. De los pliegues vocales se forman finalmente las cuerdas vocales. La parte caudal de la eminencia hipofaríngea (cuarto arco) se proyecta hacia la glotis primitiva dando lugar a la tumefacción epiglótica, que finalmente dará origen a la epiglotis, que resguarda la entrada de la laringe. Los músculos laríngeos se originan de los arcos faríngeos cuarto y sexto, por lo que reciben inervación del X nervio craneal (nervio vago). La laringe y la epiglotis continúan su desarrollo hasta después del nacimiento. El tamaño de la laringe del recién nacido corresponde a una tercera parte de la del adulto.

Tráquea, bronquios y pulmones

La tráquea, los bronquios y los pulmones derivan del intestino anterior a nivel de la cuarta bolsa faríngea. A la mitad de la cuarta semana, el factor de crecimiento *TBX4* determina la presencia de un surco que separa un esbozo endodérmico del intestino anterior, el cual crece inmerso en el mesénquima esplácnico. Este surco recibe el nombre de ***surco laringotraqueal***, y el esbozo endodérmico forma el primordio de la tráquea, los bronquios y los pulmones (**Figura 21-3**). Mientras que el esbozo respiratorio crece longitudinalmente, interactúa con el mesodermo esplácnico que lo rodea, generando una porción cefálica y otra caudal; de la porción cefálica se originan la tráquea, los bronquios y los bronquiolos, y de la caudal, los alvéolos.

Al final de la cuarta semana, la yema broncopulmonar crece y se bifurca formando dos protuberancias: las yemas bronquiales, que se proyectan hacia los conductos pericardioperitoneales (futuras cavidades pleurales) (**Figura 21-3B**). Durante la quinta semana, las yemas bronquiales se alargan considerablemente para dar lugar al primordio de los bronquios primarios o principales derecho e izquierdo, que desde el principio se muestran asimétricos (el derecho más grueso y vertical) (**Figura 21-3C**). En la sexta semana, los bronquios primarios se subdividen en bronquios secundarios; en el lado derecho se subdividen primero en un bronquio superior y otro inferior, y este último a su vez en otros dos, mientras que en el lado izquierdo solo se subdivide en dos bronquios secundarios (**Figura 21-3D,E**). Durante la séptima semana, cada bronquio secundario se ramifica dando origen a los bronquios terciarios o segmentarios (10 derechos y 8-9 izquierdos) (**Figura 21-3F,G**).

A medida que ocurren estas divisiones, también el mesénquima circundante se divide, formando en conjunto el primordio de los segmentos broncopulmonares. Hacia la vigésima cuarta semana se han formado ya aproximadamente 17 generaciones de ramas bronquiales y los bronquiolos respiratorios. Después del nacimiento se desarrollan en promedio de seis a siete generaciones más de ramas bronquiales. El desarrollo broncopulmonar termina entre los 8 y 10 años de edad. Este patrón de ramificación es regulado por el mesodermo esplácnico que rodea al endodermo a través del FGF-10 y el protooncogén *N-Myc*; se ha dicho que en este proceso de señalización también participan *Tbx-4* y *Tbx-5*. En la vida posnatal, el principal mecanismo para la división e incremento en el número de alvéolos existentes es la formación de tabiques secundarios de tejido conjuntivo. El patrón combinado de la expresión de los genes *HOXA-3* a *HOXA-5* y *HOXB-3* a *HOXB-6* está implicado en la especificación regional de estas vías respiratorias.

Si el desarrollo de las vías respiratorias no se realiza correctamente, puede dar lugar a diversas alteraciones, algunas leves y que pueden pasar simplemente como variaciones anatómicas, y otras graves que comprometen la vida y la función del niño desde el momento mismo en el que nace (**Anomalías morfológicas del sistema respiratorio**).

El epitelio que reviste desde la tráquea hasta los sacos alveolares se origina a partir del endodermo. La diferenciación del epitelio en los distintos segmentos de las vías respiratorias se

lleva a cabo por la influencia de genes y factores de crecimiento. En la tráquea, las células se diferencian en un epitelio cilíndrico seudoestratificado ciliado que alterna con células caliciformes y basales. Caudalmente, en las vías respiratorias se encuentra un epitelio ciliado simple que pasa de cilíndrico a cúbico alternando con células bronquiolares no ciliadas (células de Clara) en los bronquiolos terminales. El epitelio que se vuelve cúbico en los bronquiolos respiratorios se continúa en los sacos alveolares que están revestidos por neumocitos tipo I (células epiteliales planas) y tipo II (células epiteliales cúbicas).

La influencia de genes, factores de crecimiento y hormonas sobre el mesodermo esplácnico que rodea la tráquea, los bronquios y los bronquiolos proximales y terminales da lugar a la formación de las paredes de estos órganos. La musculatura lisa a lo largo de las vías respiratorias se desarrolla del mesénquima circundante, regulado por señales de *Sonic hedgehog* (SHH) y proteína morfogenética ósea 4 (BMP-4, *bone morphogenetic protein 4*) procedentes de las yemas del epitelio respiratorio. En la pared de la tráquea, el mesodermo esplácnico desarrolla la lámina propia, la submucosa, el músculo liso y el cartílago hialino (**Figura 21-3F,G**). Este cartílago está en forma de anillos incompletos que se completan con músculo liso hacia la región dorsal.

El patrón de epitelio, lámina propia, submucosa, músculo liso y cartílago hialino puede observarse desde la tráquea hasta los bronquios. A partir de los bronquiolos, el árbol bronquial carece de cartílago y está protegido por el estroma pulmonar (**Figura 21-4**). El estroma pulmonar se constituye por derivados del mesodermo esplácnico: células endoteliales, intersticiales y macrófagos, y por fibras de colágeno, elastina y reticulina.

Los pulmones comienzan su desarrollo en la cuarta semana de gestación con el esbozo respiratorio, que se origina a partir de una evaginación endodérmica del intestino anterior y es rodeado por el mesodermo esplácnico (**Figura 21-3F,G**). Mientras que el endodermo da lugar al epitelio de revestimiento interno, el resto del componente pulmonar tiene origen en el mesodermo esplácnico. La diferenciación celular ocurre de forma centrífuga, desde donde se forma el hilio pulmonar hacia la periferia. La diferente morfología de los pulmones derecho e izquierdo está regulada por los genes asociados con el factor de crecimiento transformante β (TGF-β, *transforming growth factor β*), como son el receptor II para activina, *Lefty I, Lefty II, Nodal* y *PITX2* (**Figura 21-5**).

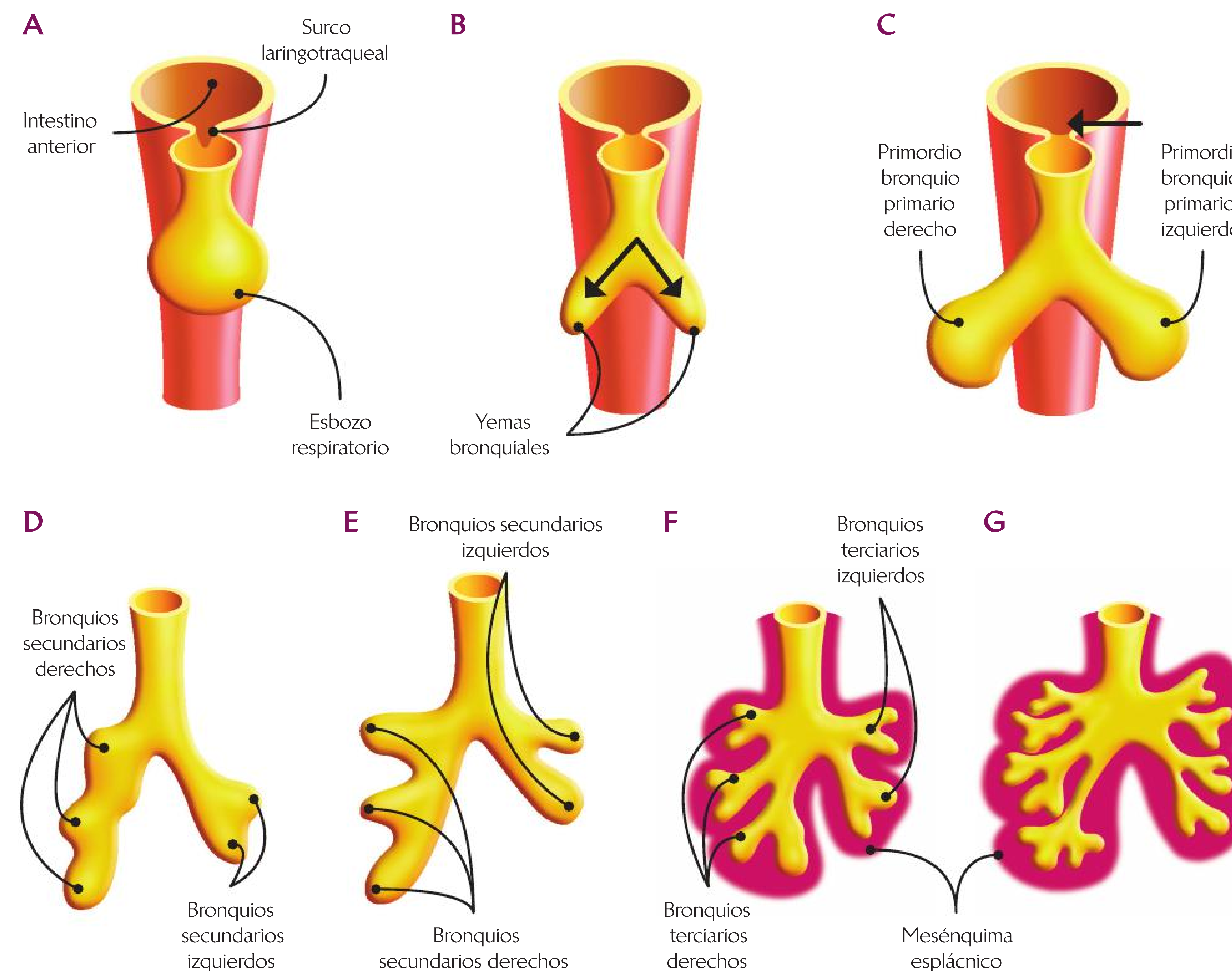


Figura 21-3. Desarrollo de tráquea, bronquios y pulmones. **A.** Vista ventral del intestino anterior, esbozo respiratorio y surco laringotraqueal. **B.** Bifurcación del esbozo respiratorio (*flechas*). **C.** Bifurcación del esbozo respiratorio y separación del intestino anterior (*flecha*). **D, E.** Formación de tres bronquios derechos y dos izquierdos. **F, G.** Divisiones dicotómicas de los bronquios desarrollados del endodermo y rodeadas por el mesodermo esplácnico (en *amarillo* se muestra el tejido de origen endodérmico y en *rojo* el tejido originado del mesodermo esplácnico)

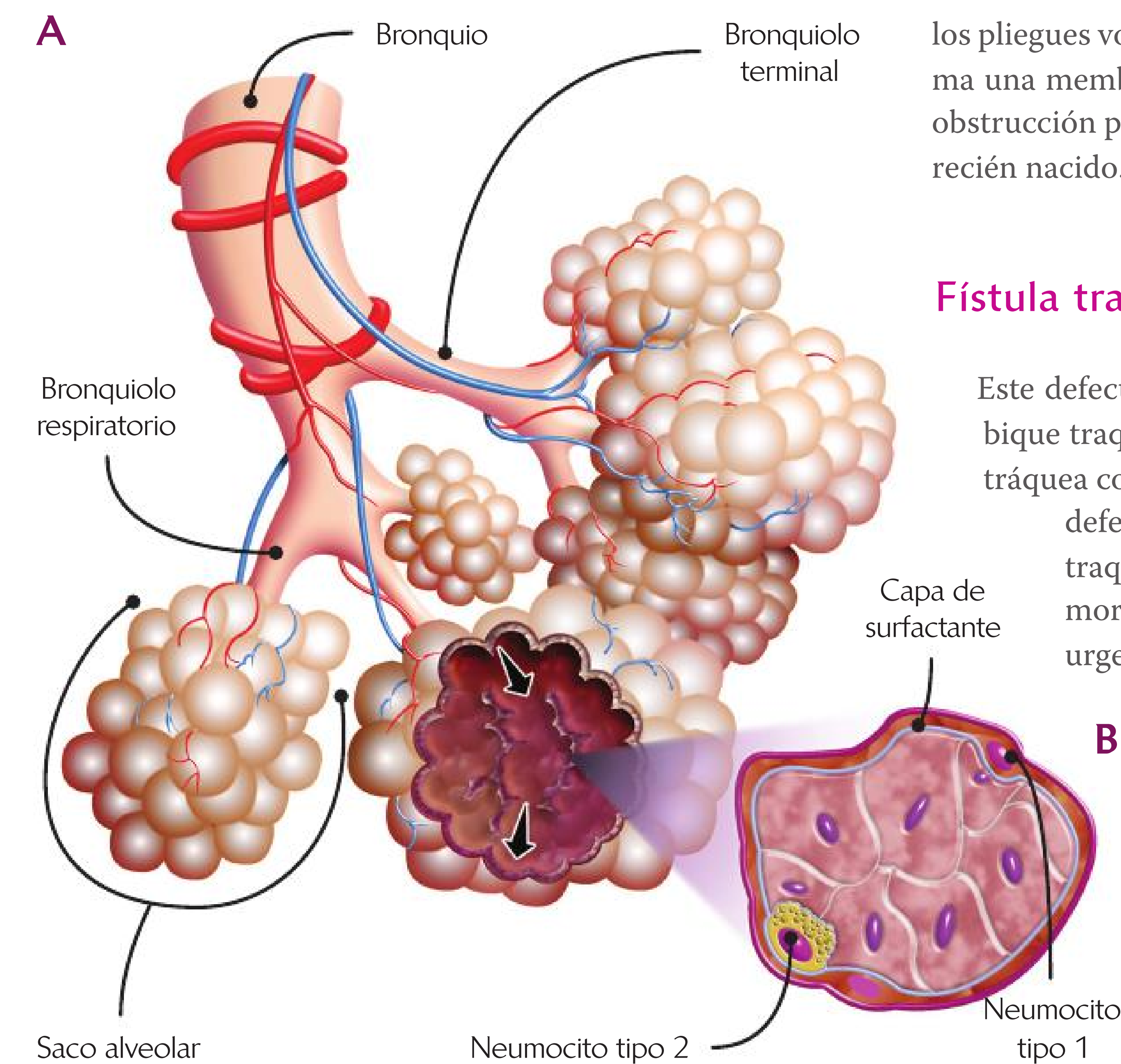


Figura 21-4. Vías respiratorias inferiores. **A.** Vista panorámica donde se observan los bronquios, bronquiolos y sacos alveolares. Se aprecian los sacos alveolares y los conductos alveolares (*flechas*). **B.** Esquema donde se visualiza la estructura interna del alvéolo

los pliegues vocales, se le llama *membrana laríngea*, ya que forma una membrana mucosa entre los pliegues, lo que produce obstrucción parcial de las vías respiratorias y llanto ronco en el recién nacido.

Fístula traqueoesofágica

Este defecto se debe a la alteración en el desarrollo del tabique traqueoesofágico que permite la comunicación de la tráquea con el esófago. En el 80% de los casos se asocia con defectos del esófago. Los recién nacidos con fístula traqueoesofágica tienen riesgo de broncoaspirar y morir, por lo que su diagnóstico y tratamiento son urgentes.

Atresia y estenosis traqueal

Son también infrecuentes y generalmente se asocian con fístulas traqueoesofágicas. Se considera que son producidas por una partición irregular de la tráquea y el esófago por el tabique traqueoesofágico. La atresia traqueal es mortal, mientras que la estenosis dependerá del grado de obstrucción que produzca.

! ANOMALÍAS MORFOLÓGICAS DEL SISTEMA RESPIRATORIO

Las anomalías congénitas del sistema respiratorio son poco frecuentes y suelen asociarse con otras anomalías del desarrollo, especialmente cardiovasculares y del tubo digestivo superior. Dado que estas alteraciones ocasionan síntomas importantes, se diagnostican tempranamente. Las anomalías respiratorias se pueden clasificar según la región anatómica que comprometen (**Cuadro 21-1**). Se mencionarán de forma breve las anomalías más representativas del sistema respiratorio.

Hendidura laríngea

Es un defecto raro pero grave. Se debe a la alteración en el desarrollo de la parte rostral del tabique traqueoesofágico (**Capítulo 20**). La hendidura consiste en un agujero en la línea media dorsal de la laringe que ocasiona desde un ruido respiratorio (estridor) hasta dificultad respiratoria grave en el recién nacido.

Atresia y estenosis laríngea

Son anomalías congénitas infrecuentes y se deben a la falta de recanalización de la laringe, lo que produce obstrucción de las vías respiratorias superiores. Si la obstrucción es completa, se denomina *atresia laríngea*, y si es parcial se le designa *estenosis laríngea*. Si la obstrucción es parcial y se encuentra a nivel de

Anomalías o variantes anatómicas en la lobulación del pulmón

Debido a la complejidad de la morfogénesis macroscópica de los pulmones, puede presentarse la lobulación anómala de uno o ambos pulmones o la inversión o duplicación en la lobulación de los pulmones, como ocurre en el *situs inversus* y en el *situs* isomérico (**Figura 21-6D**). Para el clínico es importante tomar en cuenta la posibilidad de estas variantes a la hora de realizar alguna broncoscopia u otros procedimientos de imagen.

Agenesia pulmonar

Es un problema congénito raro, con una incidencia estimada de 1 por cada 10 000-15 000 autopsias. Es causada por la alteración del FGF-10 o de las moléculas implicadas en la ramificación de las yemas pulmonares (etapa canalicular del desarrollo). Puede ser unilateral o bilateral, esta última incompatible con la vida posnatal.

Hipoplasia pulmonar

Se considera hipoplasia pulmonar cuando hay disminución del volumen de uno o ambos pulmones (**Figura 21-6A-C**) y puede asociarse con hipertrofia del músculo liso de las arterias pulmonares, lo que produce hipertensión pulmonar y reduce el flujo sanguíneo hacia los pulmones en la vida posnatal.

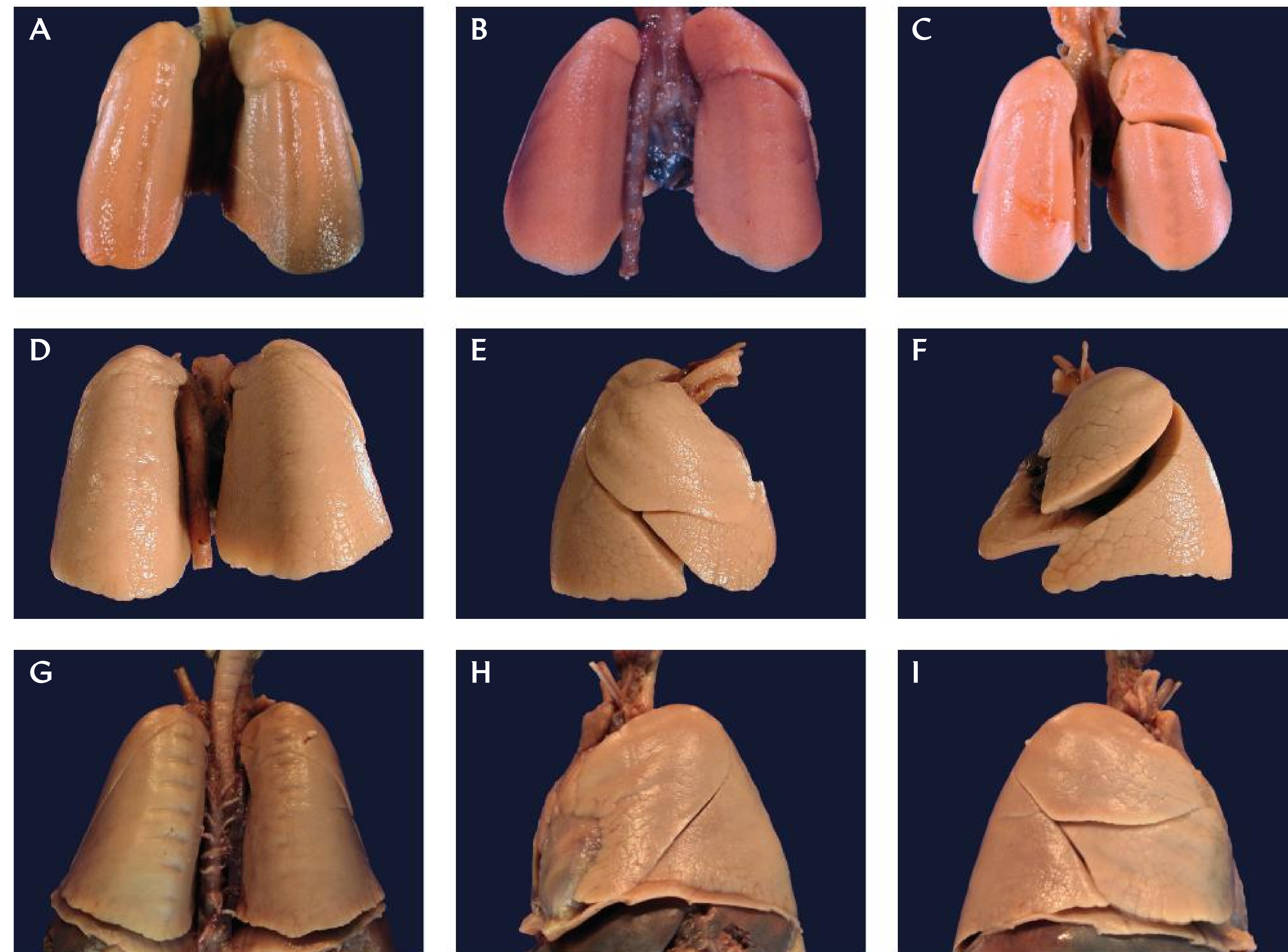


Figura 21-5. Pulmones de fetos humanos. **A.** Pulmones de un feto de 13 semanas, vista posterior. **B.** Pulmones de un feto de 14 semanas, vista posterior. **C.** Pulmones de un feto de 16 semanas, vista posterior. **D, E, F.** Pulmones de un feto de 20 semanas, vista posterior (**D**), vista lateral del pulmón derecho (**E**) y vista lateral del pulmón izquierdo (**F**). **G, H, I.** Pulmones de un feto de 22 semanas, vista posterior (**G**), vista lateral del pulmón derecho (**H**) y vista lateral del pulmón izquierdo (**I**)

Puede afectar a ambos pulmones o solo a uno de ellos y la gravedad del problema estará dada por el grado de la hipoplasia y la función compensatoria que pueda lograrse con el pulmón no afectado (cuando es unilateral). Se asocia con frecuencia con la hernia diafragmática congénita; en estos casos, esta es la causa de muerte en el período posnatal inmediato.

MADURACIÓN PULMONAR

Durante su desarrollo, los pulmones pasan por cuatro etapas de maduración: seudoglandular, canalicular, sacular y alveolar. Al finalizar la etapa canalicular, comienza a producirse el factor surfactante pulmonar (tensoactivo), indispensable para el intercambio gaseoso en el pulmón durante la vida posnatal.

La histogénesis y la morfogénesis dependen de las interacciones epitelio-mesénquima, en las que participan derivados endodérmicos y mesodérmicos que responden a factores de transcripción. Los factores morforreguladores desempeñan un papel importante en el contacto célula-célula, lo que lleva a la activación o represión de los genes en los procesos de proliferación y diferenciación celular del pulmón. Los genes implicados en estos procesos para el desarrollo del pulmón son *HOXA-5*, *HOXB-3*, *HOXB-4*, *HOXB-5* y *HOXB-6*. La plasticidad del epitelio es consecuencia de la señalización del mesénquima. La histogénesis del pulmón se divide en cuatro etapas: seudoglandular, canalicular, sacular y alveolar.

Etapa seudoglandular

La etapa seudoglandular ocurre entre las semanas 5 y 16 de gestación. Durante esta etapa se llevan a cabo 12-13 divisiones de las vías aéreas, y aquí participa el factor de transcripción conocido como *factor nuclear homólogo 4 del hepatocito* (HFH-4, *hepatocyte nuclear factor-4 homologue*). Este período se caracteriza por la presencia de túbulos respiratorios cubiertos internamente por un epitelio cilíndrico de origen endodérmico, los cuales en un corte transversal tienen apariencia glandular. Los túbulos están rodeados de tejido mesenquimatoso que hacia el final del período conduce a la formación de vasos sanguíneos paralelos a los conductos aéreos (**Figura 21-7A**); la proliferación de células mesenquimatosas es estimulada por los genes *Hedgehog*.

Etapa canalicular

La etapa canalicular se presenta entre las semanas 16 y 27 de gestación. En esta etapa hay un importante crecimiento de los túbulos respiratorios, donde pueden observarse ya los bronquios y bronquiolos terminales, rodeados por un mesénquima muy vascularizado. Hacia la semana 24, cada bronquiolo terminal se divide para formar dos o más bronquiolos respiratorios, que a su vez pueden dar origen ya a algunos sacos terminales o alvéolos primitivos. Los bronquiolos terminales y los incipientes alvéolos primitivos están revestidos por células cúbicas, precursoras de los neumocitos, y al hacer contacto con los vasos capilares forman una membrana alveolocapilar y comienza la producción del factor surfactante pulmonar al final de la etapa; durante esta participan los siguientes factores de transcripción: HFH-4, factor de transcripción

Cuadro 21-1. Clasificación de anomalías congénitas del sistema respiratorio

Nariz • Agenesia o hipoplasia de la nariz • Atresia de las coanas • Hendidura, fisura o muesca nasal • Perforación del tabique nasal
Laringe • Estenosis subglótica • Estridor laríngeo • Hipoplasia laríngea • Pterigion de la laringe • Laringocele
Tráquea y bronquios • Agenesia traqueal • Atresia bronquial • Broncomalacia • Dilatación traqueal • Estenosis congénita de los bronquios • Estensois traqueal congénita • Fístula traqueoesofágica • Traqueobronquiomegalia • Traqueocele • Traqueomalacia
Pulmón • Agenesia • Aplasia • Bronquiectasia • Hiperinsuflación lobular congénita • Hipoplasia y displasia pulmonar • Enfisema congénito lobular • Fístula arteriovenosa pulmonar • Lóbulo pulmonar supernumerario • Pulmón accesorio o secuestro pulmonar • Pulmón ectópico • Quiste pulmonar
Otras anomalías • Anomalía de la pleura • Hernia diafragmática congénita • Quiste congénito del mediastino • Otras malformaciones del sistema respiratorio no especificadas

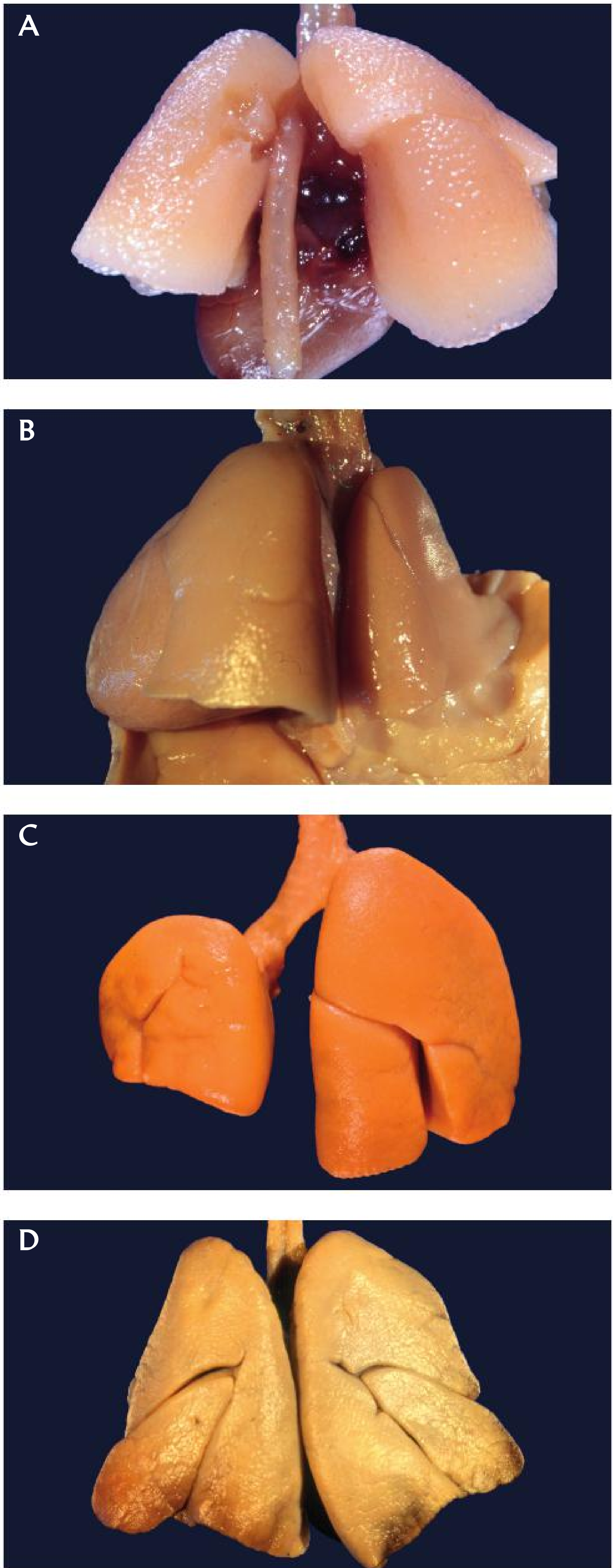


Figura 21-6. Bloque pulmonar de fetos con anomalías pulmonares. A. Pulmones de un feto de 10 semanas con hipoplasia moderada del pulmón izquierdo, vista posterior. B. Pulmones de un feto de 18 semanas con hipoplasia moderada del pulmón derecho, vista posterior. C. Pulmones de un feto de 15 semanas con importante hipoplasia del pulmón izquierdo, vista posterior. D. Pulmones de un feto de 17 semanas con síndrome de isomerismo derecho, vista posterior; nótese que ambos pulmones son trilobulados, característico de ese síndrome

tiroideo 1 (TTF-1, *thyroid transcription factor-1*) y factor nuclear 3-α de los hepatocitos (HNF3-α, *hepatocyte nuclear factors 3-α*). En este período se pasa de un pulmón incompatible con la vida a uno potencialmente viable (**Figura 21-7B**).

Etapa sacular

La etapa sacular o de saco terminal (**Figura 21-7C**) comprende de la semana 26 al término de la gestación. Se caracteriza por el importante incremento de sacos terminales y el adelgazamiento de su epitelio, el cual está formado por células planas y cúbicas, separadas entre sí por medio de tabiques. Las células planas y cúbicas se han diferenciado a partir de las células cilíndricas de origen endodérmico, y son las precursoras de los neumocitos. Los primeros neumocitos en diferenciarse son los neumocitos tipo II, y después los neumocitos tipo I. Los neumocitos tipo II se distinguen por que parte de sus organelos citoplasmáticos son los cuerpos lamelares, que al final de la etapa aumentan en tamaño y número, y que participan en la síntesis y secreción del factor surfactante pulmonar; los factores de transcripción que participan son TTF-1 y HNF-3 β. Los neumocitos tipo I se adelgazan y participan en el desarrollo de la membrana alveolocapilar. Al momento del nacimiento, la membrana alveolocapilar ya permite el intercambio gaseoso y está formada por el neumocito tipo I, la lámina basal del alvéolo, la del capilar y la célula endotelial (**Figura 21-8**).

Etapa alveolar

Por último, en la etapa alveolar o posnatal (**Figura 21-7D**) ocurre la formación de las bolsas alveolares o alvéolos definitivos, período que se extiende por varios años de la vida posnatal. Los alvéolos constan de paredes lisas revestidas por neumocitos tipo I y II. Una vez concluido el desarrollo de los pulmones, estos se componen de lobulillos pulmonares, considerados como la unidad estructural básica del pulmón. Los lobulillos pulmonares están formados por el bronquiolo respiratorio, el conducto alveolar y el saco alveolar (**Figura 21-4B**).

Los bronquiolos terminales se dividen para formar los bronquiolos respiratorios, compuestos por células cúbicas ciliadas que alternan con células no ciliadas (llamadas *células de Clara* o *epiteliales secretoras bronquiolares*). Además, la pared bronquiolar está integrada por músculo liso, fibras elásticas, fibras de colágeno y fibras reticulares.

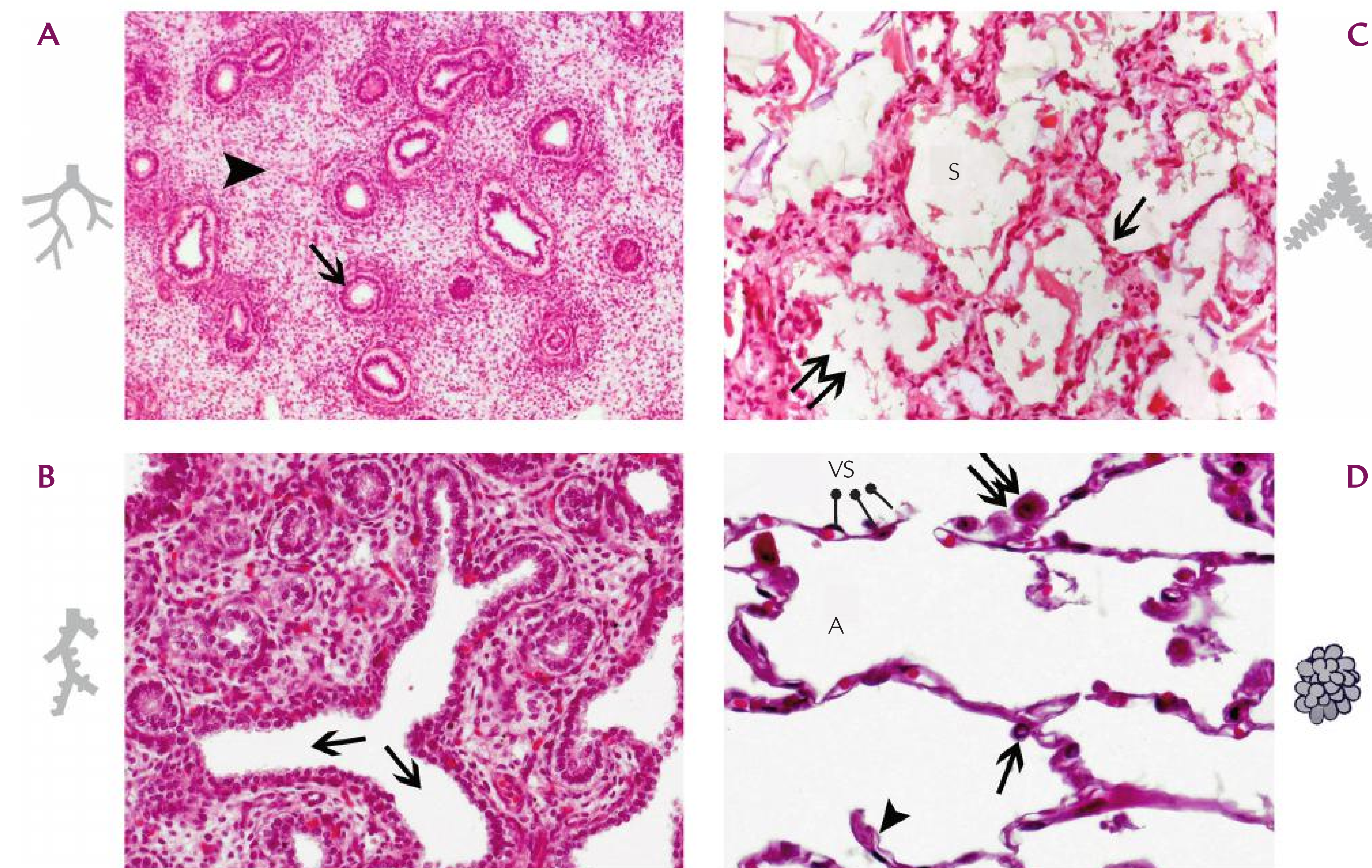


Figura 21-7. Fotomicrografía de pulmón humano. Proceso histológico en parafina. Histogénesis del pulmón. **A.** Etapa seudoglandular en un feto de 10 semanas. Tinción con hematoxilina y eosina (10×). Obsérvense las estructuras tubulares revestidas por células cilíndricas (*flecha*) con núcleo basal y citoplasma claro; entre las estructuras tubulares se aprecian células derivadas del mesodermo esplácnico (*cabeza de flecha*). **B.** Etapa canalicular en un feto de 17 semanas. Tinción con hematoxilina y eosina (20×). Nótense las estructuras tubulares que se dividen por dicotomía (*flechas*) y que las células que las revisten son de menor tamaño que en la etapa anterior; se observan ya vasos sanguíneos. **C.** Fase sacular en un recién nacido. Tinción con hematoxilina y eosina (20×). Se distinguen espacios aéreos y sacos separados por tabiques (*flecha*) en los cuales hay neumocitos de tipo I y II; la luz de los espacios aéreos contiene secreción de factor surfactante (*doble flecha*). **D.** Etapa alveolar en pulmón adulto. Tinción con tricrómico de Masson (40×). Obsérvense los sacos aéreos y los alvéolos separados por tabiques interalveolares (*cabeza de flecha*), donde se identifican neumocitos de tipo I (*flecha*), de tipo II (*doble flecha*) y vasos sanguíneos

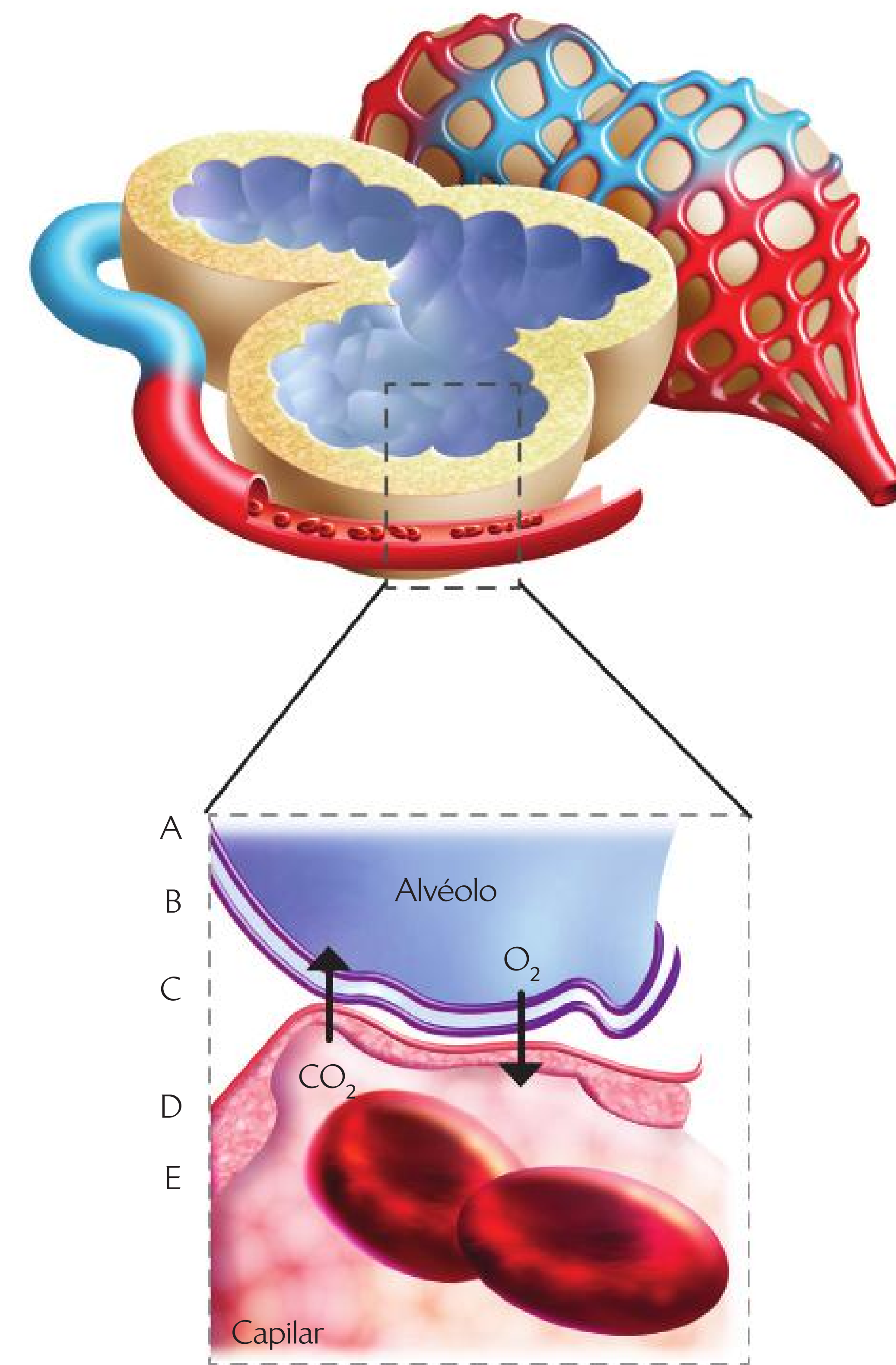


Figura 21-8. Representación del intercambio gaseoso en la membrana alveolocapilar. **A.** Epitelio alveolar (neumocito de tipo I). **B.** Membrana basal alveolar. **C.** Intersticio. **D.** Membrana basal capilar. **E.** Endoteliocito

El conducto alveolar tiene una pared delgada compuesta por epitelio plano, escaso músculo liso y fibras reticulares, elásticas y de colágeno. Estos conductos terminan en un número variable de sacos alveolares, que son estructuras con una pared delgada cubierta por un epitelio plano soportado por las fibras anteriormente mencionadas (**Figura 21-4**).

El alvéolo **es el fondo de saco terminal de las ramificaciones** bronquiales y está formado por una pared fina revestida por neumocitos tipo I y II; el TTF-1 y la BMP-4 participan en esta etapa. Los alvéolos adyacentes forman una pared llamada *tabique interalveolar* (**Figura 21-9A**), **donde se localizan:** 1) los neumocitos tipo I, 2) los neumocitos tipo II, 3) las células endoteliales que revisten los vasos sanguíneos y 4) las células intersticiales. El alvéolo tiene un diámetro de 0.3 mm al nacimiento y existen entre 20 y 50 millones de ellos; en la vida adulta se tienen entre 300 y 800 millones, con una superficie de intercambio gaseoso de aproximadamente 75 m².

En la etapa prenatal, toda la vía respiratoria está llena de un líquido producido por las células epiteliales y de líquido amniótico que el feto introduce con los movimientos respiratorios; la presión interna ejercida por el líquido estimula la proliferación de las células pulmonares. Los movimientos respiratorios comienzan en la semana 12 y alcanzan su regularidad en la semana 34; se incrementan en la noche, por el aumento de glucosa y por la anoxia, y disminuyen considerablemente por tabaquismo materno.

Características de los neumocitos

El neumocito tipo I (**Figura 21-9B**) **es una célula plana con un** núcleo central, citoplasma escaso y prolongaciones citoplasmáticas que ayudan a cubrir la mayor parte de la superficie alveolar (95%) y forman la membrana de intercambio gaseoso. Este tipo de neumocito corresponde al 7-9% del total de las células alveolares. Tiene menos ribosomas y mitocondrias que el neumocito tipo II, un diámetro de aproximadamente 50 μm y hasta 0.2 μm de grosor.

El neumocito tipo II (**Figura 21-9C**) **es una célula cúbica** de 300 μm³**, con un diámetro de 9 μm y un núcleo esférico.** Es metabólicamente muy activo, cubre el 5% de la superficie alveolar y corresponde al 14-16% de las células alveolares (**Cuadro 21-2**). **Está localizado en un nicho en el** tabique interalveolar, parcialmente cubierto por las extensiones citoplasmáticas del neumocito tipo I. Debido a que es una célula secretora, su citoplasma contiene más organelos que el neumocito tipo I; entre los organelos más importantes se encuentran los cuerpos lamelares, estructuras electrodensas con un diámetro de entre 250 nm y 2 μm, que están dispuestos en pilas de 3-3.5 nm. Estas estructuras se localizan en la porción apical del neumocito tipo II. Con microscopia de luz, los cuerpos lamelares se observan como gránulos, pero la microscopia electrónica los muestra como laminillas membranosas paralelas apiladas, constituidas por fosfolípidos, lípidos neutros y proteínas.

Características del factor surfactante pulmonar

La síntesis del factor surfactante pulmonar ocurre en los neumocitos tipo II y es modulada por hormonas, entre las cuales destacan el cortisol, la insulina, la prolactina y la tiroxina. Esta síntesis ocurre en el aparato de Golgi y se almacena en los cuerpos lamelares. En el humano, el factor comienza a producirse entre las semanas 24 y 28. En la semana 35 se han alcanzado concentraciones suficientes del surfactante y este comienza a secretarse por exocitosis; una vez que se ha secretado, se distribuye sobre la superficie de los alvéolos para reducir la tensión superficial y facilitar la expansión alveolar, lo que a su vez favorece el intercambio de gases. Se compone en un 90% de lípidos (de los cuales entre el 80 y 90% son fosfolípidos) y un 10% de proteínas (llamadas A, B, C y D). En este proceso participan el TTF-1 y el gen de la proteína B del surfactante (*SP-B*). La deficiencia del factor surfactante pulmonar generalmente ocurre en niños prematuros y en los hijos de madre diabética, dando lugar a una alteración grave desde el momento del nacimiento conocida como *enfermedad por membrana hialina* (**Enfermedad por membrana hialina**).

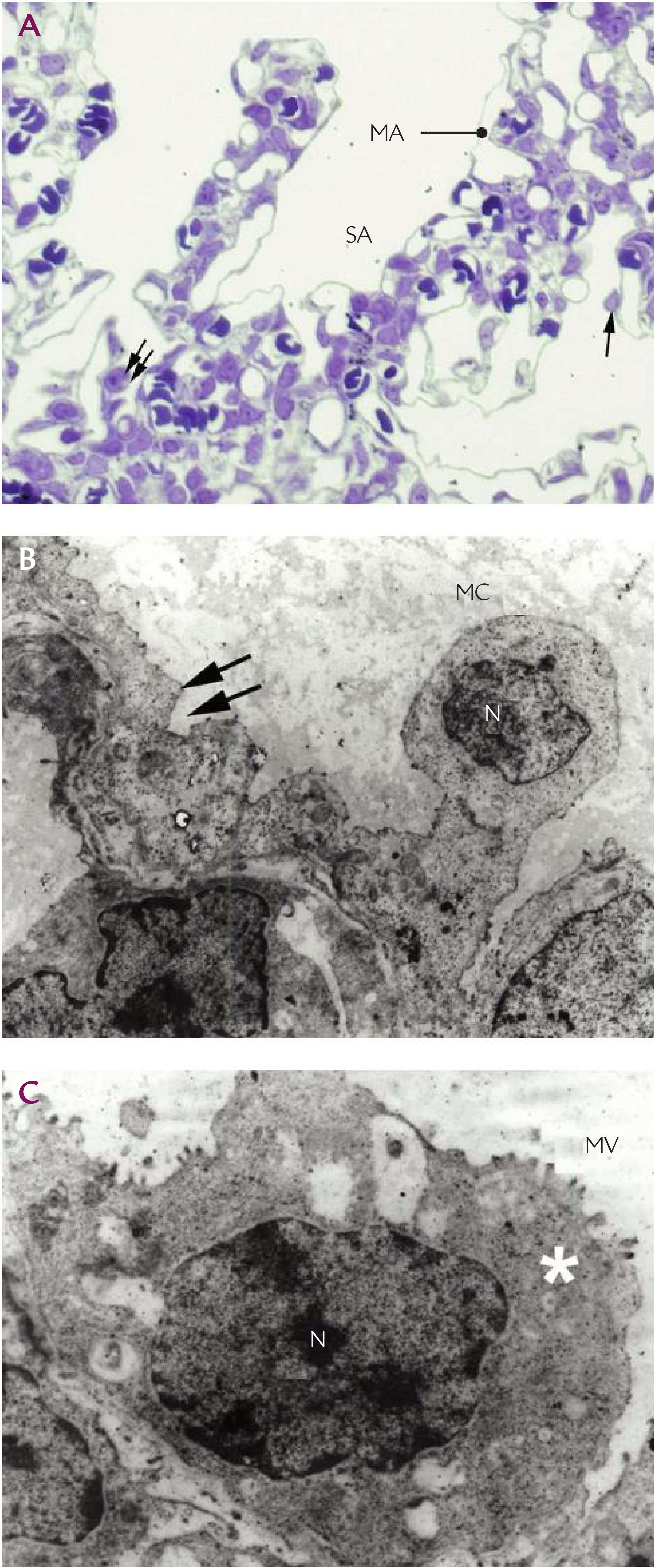


Figura 21-9. Fotomicrografía de pulmón de rata. Histogénesis del pulmón. **A.** Feto de 21 días, que muestra los sacos alveolares. Procesado en resina, secciones semifinas coloreado con azul de toloudina (100×). Nótense los sacos separados por tabiques donde se localizan los neumocitos de tipo I (*flecha*) y II (*doble flecha*), vasos sanguíneos y membrana alveolocapilar. **B.** Feto de 21 días. Microscopia electrónica de transmisión que muestra la ultraestructura del neumocito de tipo I (14 000×). Obsérvense el núcleo, la membrana celular y las prolongaciones citoplasmáticas (*doble flecha*). **C.** Feto de 21 días. Microscopia electrónica de transmisión que permite ver la ultraestructura del neumocito de tipo II (14 000×). Nótense el núcleo, la membrana celular con microvellosidades y el citoplasma (*)

Cuadro 21-2. Células pulmonares

PORCENTAJE DE LAS CÉLULAS PULMONARES	
Célula	**Porcentaje (%)**
Endotelial	42
Intersticial	35
Neumocito II	15
Neumocito I	9

ENFERMEDAD POR MEMBRANA HIALINA

La enfermedad por membrana hialina o ***síndrome de dificultad respiratoria*** **tiene su origen en la deficiencia del factor surfactante** pulmonar y es muy frecuente, sobre todo en los niños prematuros y en los hijos de madres diabéticas. El recién nacido que la presenta es incapaz de insuflar los alvéolos, lo que origina atelectasia progresiva que lleva a la hipoxemia. Otros problemas relacionados con la deficiencia del factor surfactante pulmonar son el daño al epitelio respiratorio (los neumocitos) y la inflamación pulmonar, que conducen al deterioro de la función respiratoria (**Figura 21-10**).

Los recién nacidos con este síndrome generalmente son prematuros y los primeros signos son la dificultad respiratoria y la cianosis. A la exploración física, los niños presentan quejido, aleteo nasal, utilización de los músculos accesorios de la respiración, esfuerzo respiratorio, retracción esternal, subcostal e intercostal, taquipnea y ruidos respiratorios disminuidos. Si no se trata al neonato con factor surfactante exógeno durante los primeros 2 días de vida, empeorará progresivamente.

Los factores de riesgo para la enfermedad de membrana hialina son la prematurez, la diabetes materna y la deficiencia

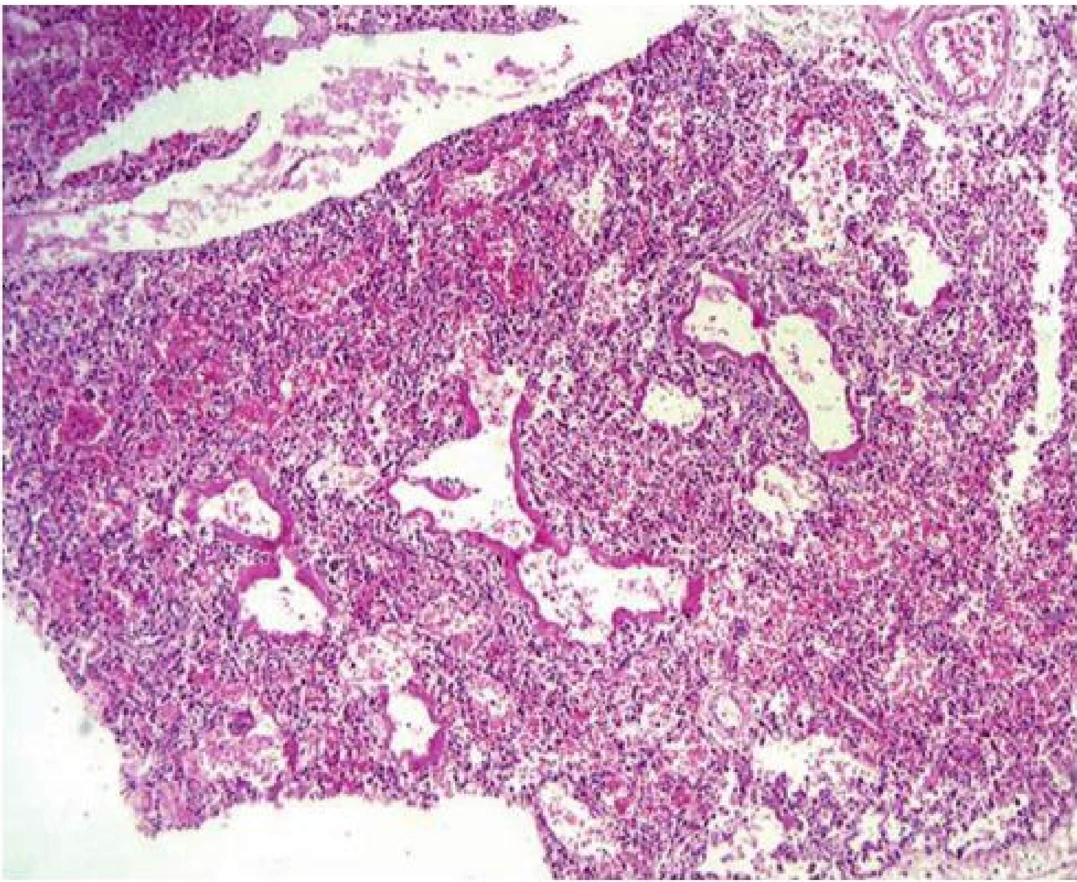
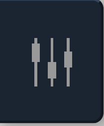


Figura 21-10. Fotomicrografía de un caso de enfermedad por membranas hialinas (rosa brillante) fuertemente adheridas a las paredes de los conductos alveolares y bronquiolos respiratorios. Alvéolos con focos de hemorragia reciente (HE 10×) (cortesía del Dr. Guillermo Valero Elizondo, Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI. Ciudad de México)



de la proteína B del factor surfactante pulmonar; esta última ocasiona proteinosis alveolar, que simula la enfermedad de membrana hialina. Otros factores que pueden ocasionar deficiencia en la liberación o función del factor surfactante pulmonar son la asfixia perinatal en prematuros y las cesáreas sin trabajo de parto.

El diagnóstico de la enfermedad de membrana hialina es por radiografía de tórax, que muestra una disminución del volumen pulmonar y opacidad difusa reticulonodular con broncograma aéreo, como resultado de la atelectasia alveolar que contrasta con zonas aireadas; el edema pulmonar puede contribuir a la apariencia difusa.

Una de las complicaciones de la enfermedad de membrana hialina es la displasia broncopulmonar, que puede llevar a secuelas neurológicas.

 RESUMEN

Véase **Figura 21-11**.

- El desarrollo del sistema respiratorio inicia en la cuarta semana con la aparición del esbozo respiratorio en la región ventral del intestino anterior.
- Del esbozo respiratorio se forma una porción recta que origina la tráquea y distalmente dos brotes, izquierdo y derecho, de los cuales se formarán desde los bronquios hasta los alvéolos.
- Etapas de la histogénesis del pulmón: seudoglandular, canalicular, sacular y alveolar.
- El esbozo respiratorio está rodeado por el mesodermo esplácnico que desarrollará el tejido de sostén, por ejemplo, vasos sanguíneos, fibras y pleura.
- Epitelio: los neumocitos tipo I forman parte de la membrana alveolocapilar y los de tipo II sintetizan y secretan el factor surfactante pulmonar.

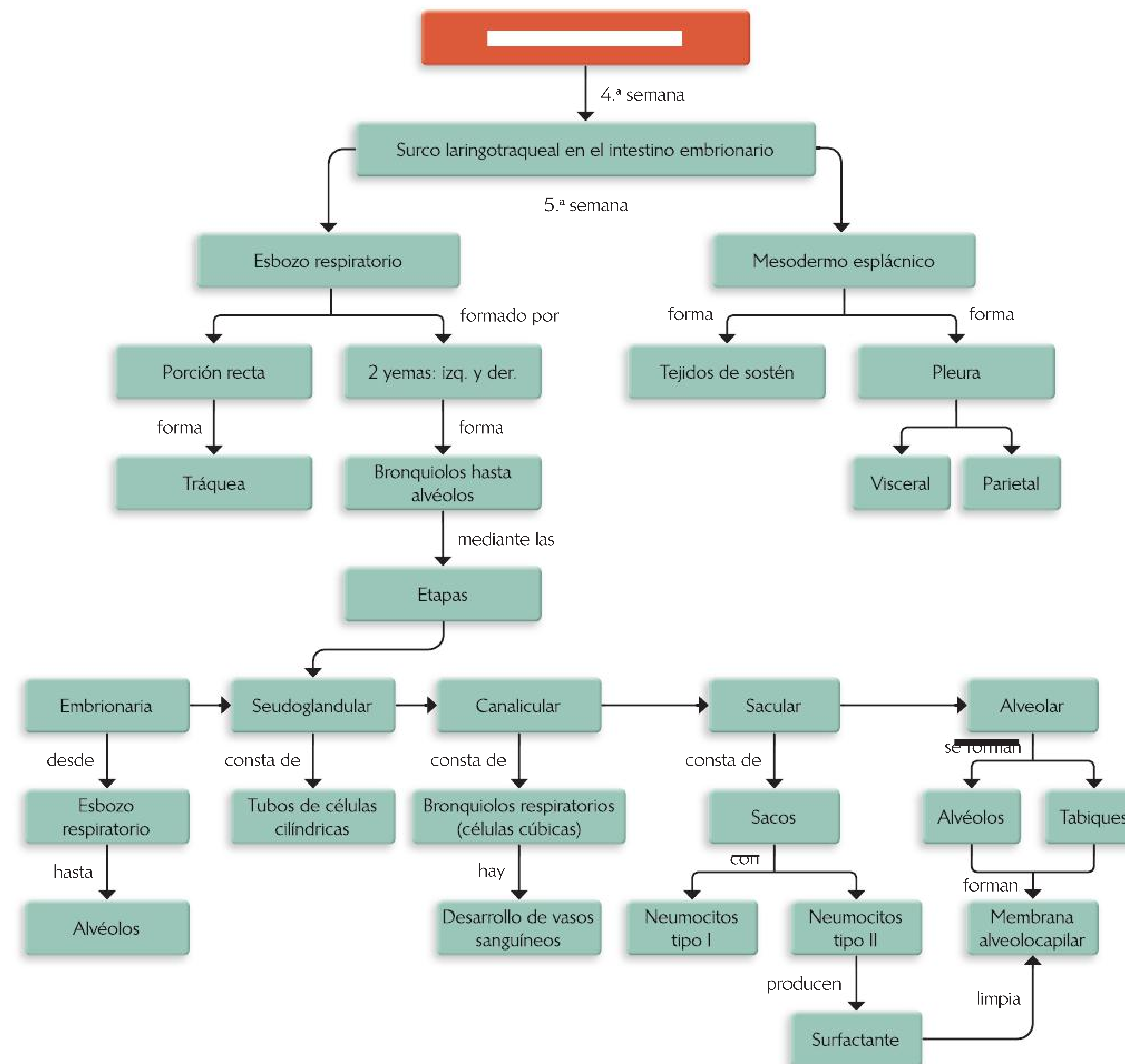


Figura 21-11. Esquema que resume el desarrollo del sistema respiratorio

AUTOEVALUACIÓN

Visita el sitio web complementario para resolver las siguientes preguntas:

( ) **1.** Estructura del sistema respiratorio que carece de cartílago:
a. Tráquea
b. Bronquios
c. Bronquiolos respiratorios
d. Laringe

( ) **2.** Célula donde se sintetiza el factor surfactante pulmonar:
a. Neumocito II
b. Macrófago
c. Neumocito I
d. De Clara

( ) **3.** Regulan el proceso de síntesis del factor surfactante pulmonar:
a. TTF-1 y HNF-3β
b. FSH y LH
c. TSH y FSH
d. TTF-1 y FSH

( ) **4.** Factor de riesgo de la madre para producir la enfermedad de membrana hialina en su producto:
a. Desnutrición
b. Prematurez
c. Diabetes
d. Infecciones

( ) **5.** Origen germinativo de las fibras de colágeno, elastina y reticulina:
a. Endodermo
b. Mesodermo
c. Ectodermo
d. Cresta neural

( ) **6.** Es la estructura que separa al tubo laringotraqueal del intestino anterior:
a. Divertículo laringotraqueal
b. Yema broncopulmonar
c. Hendidura laringotraqueal
d. Tabique traqueoesofágico

( ) **7.** Al final de esta etapa comienza la producción de factor surfactante pulmonar:
a. Etapa seudoglandular
b. Etapa canalicular
c. Etapa sacular
d. Etapa alveolar

( ) **8.** Es la etapa del desarrollo pulmonar que se extiende durante varios años de la vida posnatal:
a. Etapa seudoglandular
b. Etapa sacular
c. Etapa alveolar
d. Etapa canalicular

( ) **9.** Es un derivado del endodermo de la yema broncopulmonar:
a. Epitelio respiratorio
b. Lámina propia
c. Submucosa
d. Músculo liso

( ) **10.** Son hormonas que favorecen el desarrollo de los neumocitos tipo II y la secreción del factor surfactante:
   a. Hormonas tiroideas e insulina
   b. Insulina y andrógenos
   c. Andrógenos y oxitocina
   d. Hormonas tiroideas y andrógenos

VISITA EL SITIO WEB Y ENCONTRARÁS:

- Figuras
- Casos clínicos
- Embriofetoteca
- Enlaces de interés
- Lecturas recomendadas

AGRADECIMIENTOS:

Se agradece a Marisol Garza Amparán y a Ricardo Martínez Herrera por su apoyo en las ilustraciones, y a Sanjuana Limón Herrada por los cortes histológicos.

$\frac{1}{12}$ 00

$\frac{1}{15/50}$ 3

2)2 500 2)212)21

2016, 2017, 2018, 20

17, 2018, 2019,

CAPÍTULO 22

DESARROLLO DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR

Manuel Arteaga Martínez
Isabel García Peláez
Concepción Sánchez Gómez

OBJETIVOS

- Identificar e integrar los procesos que ocurren durante la formación del corazón y los grandes vasos, ubicando los cambios morfológicos y moleculares acontecidos que le permitan identificar los procesos y el momento en el que pueden surgir alteraciones.
- Comprender las repercusiones de las cardiopatías congénitas y el manejo medicoquirúrgico de los pacientes que las presentan.

INTRODUCCIÓN

El corazón, órgano central del sistema circulatorio, es el encargado de impulsar la sangre a todo el cuerpo a través de los vasos sanguíneos. Esta importante función cardíaca comienza muy pronto en la vida prenatal y concluye cuando el organismo muere. Es fácil entender que una alteración del corazón traiga importantes trastornos a todos los tejidos del cuerpo que necesitan para su desarrollo de un adecuado aporte sanguíneo que les permita el intercambio de gases, nutrientes, metabolitos, etcétera. Las enfermedades adquiridas del corazón constituyen una de las principales causas de morbimortalidad en la población adulta, mientras que los defectos congénitos del corazón, o *cardiopatías congénitas*, pueden ser considerados, por su frecuencia y gravedad, como algunos de los más importantes errores de la morfogénesis en el humano (**Cardiopatías congénitas**).

El corazón es un músculo hueco que actúa como una bomba aspirante e impelente de la sangre. Su pared consta de tres capas principales: el endocardio, la capa interna, en contacto directo con la sangre; el miocardio, la capa intermedia, que es la capa muscular o contráctil; y el epicardio, o capa visceral del pericardio, la capa externa. Está situado en el tórax entre los pulmones y el esternón, justo encima del diafragma; está envuelto por una capa de tejido fibroso: el pericardio parietal, que lo separa de las estructuras vecinas, le sirve de protección y le ofrece libertad en sus movimientos de contracción y relajación.

En el humano, el corazón está formado por cuatro cavidades: dos atrios o *aurículas* (derecho e izquierdo) y dos ventrículos (derecho e izquierdo); los atrios y los ventrículos están separados por un esqueleto fibroso que sirve de inserción para las fibras miocárdicas atriales y ventriculares y que sostiene a las valvas atrioventriculares que regulan el paso de la sangre de los atrios a los ventrículos: las valvas tricúspide y mitral. Completan el esqueleto fibroso dos anillos más, que dan inserción a las valvas que controlan el paso de la sangre de los ventrículos a las grandes arterias: las valvas pulmonar y aórtica.

Separando las cavidades derechas de las izquierdas se encuentran tres tabiques o septos: el tabique interatrial, que separa a los atrios entre sí, el tabique interventricular, que divide al ventrículo derecho del ventrículo izquierdo, y el tabique

atrioventricular, que separa al atrio derecho del ventrículo izquierdo. La finalidad de estos tres tabiques en conjunto es separar la sangre venosa o desoxigenada que circula por las cavidades derechas de la sangre arterial u oxigenada que va por las cavidades izquierdas.

Al corazón le llega la sangre a través de diversas venas grandes. Al atrio derecho desembocan la vena cava superior y la vena cava inferior, que transportan la sangre venosa o desoxigenada procedente de la mitad superior y de la mitad inferior del cuerpo, respectivamente; también a este atrio desemboca el seno coronario con la sangre venosa que utilizó el corazón para su propia irrigación. A su vez, al atrio izquierdo desembocan cuatro venas pulmonares, que llevan la sangre arterial u oxigenada procedente de los pulmones, donde ha ocurrido su oxigenación.

Una vez que circula la sangre por las cavidades del corazón, sale de este a través de dos grandes arterias: el tronco pulmonar, que emerge del ventrículo derecho y que conduce la sangre venosa a su proceso de oxigenación en los pulmones; y la aorta, que surge del ventrículo izquierdo y que lleva la sangre arterial u oxigenada para su distribución a todo el cuerpo. A la entrada de estas dos grandes arterias se encuentran las valvas arteriales pulmonar y aórtica, mencionadas antes, que permiten que la sangre pase de los ventrículos a las arterias y que impiden su retorno en dirección inversa.

Completan la arquitectura del corazón dos subsistemas: el sistema coronario y el sistema de conducción. El sistema coronario es el encargado de llevar la irrigación propia del corazón, iniciándose con la emergencia de las arterias coronarias derecha e izquierda, que surgen de la aorta a nivel de la valva aórtica, y terminando en el atrio derecho en el seno coronario, al cual desembocan las diferentes venas coronarias. El sistema de conducción es el encargado de llevar de manera eficiente y ordenada los impulsos eléctricos que producen la contracción del músculo cardíaco; los impulsos se generan en el nodo sinusal o sinoatrial (o marcapasos del corazón), situado en la unión de la vena cava superior con el atrio derecho, y de ahí se propagan al nodo atrioventricular, al haz penetrante atrioventricular (haz de His), a las ramas derecha e izquierda y finalmente a las fibras de Purkinje.

En el humano, la morfogénesis cardíaca ocurre entre la tercera y sexta semana del desarrollo intrauterino. El sistema cardiovascular es el primero en alcanzar una madurez funcional durante el desarrollo embrionario, madurez que continuará, en algunos aspectos, hasta después del nacimiento. Evoluciona fundamentalmente a partir de la lámina esplácnica del mesodermo lateral, y recibe una contribución importante de células de las crestas neurales y una importante inducción del endodermo en sus etapas iniciales. Aunque los acontecimientos morfogenéticos que se describen en los diferentes apartados de este capítulo están íntimamente relacionados en el espacio y en el tiempo, para facilitar su comprensión, hasta donde ha sido posible, se describe separadamente el desarrollo embrionario de los diferentes segmentos y estructuras de unión del corazón, y se ha intentado dar una correlación cronológica de dichos acontecimientos.

! CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

Se considera *cardiopatía congénita* a cualquier alteración morfológica o funcional del corazón o de los grandes vasos (arterias o venas) presente en el momento del nacimiento. Pueden manifestarse en el período neonatal o hacerlo meses o incluso años después del nacimiento.

La frecuencia estimada de las cardiopatías congénitas es de 8 por cada 1 000 recién nacidos vivos; de ellos, más o menos la mitad mueren durante el primer año si no son tratados, y la mayoría de estas muertes acontecen en el período del recién nacido. Aproximadamente tres cuartas partes o más de los niños que mueren son susceptibles de tratamiento quirúrgico correctivo o paliativo. En general se les considera como alteraciones de etiología multifactorial, y pueden presentarse como defectos aislados o asociados con otros defectos (cardíacos o extracardíacos), así como con alteraciones genéticas o cromosómicas, formando síndromes polimalformativos. De igual manera, las cardiopatías congénitas se han relacionado con agentes teratogénicos como el virus de la rubéola, la ingesta de litio o la deficiencia de ácido fólico, entre otras. Mediante técnicas de diagnóstico prenatal pueden detectarse desde la etapa intrauterina, aunque su diagnóstico generalmente se hace después del nacimiento, incluso meses o años después de nacer. Se deben a una alteración en la morfogénesis del corazón, por lo general durante el período de organogénesis, comprometiendo la función del sistema cardiovascular (antes, durante o después del nacimiento), por lo cual repercuten en el funcionamiento y desarrollo del resto del organismo. En México se calcula que, en todo el país, cada año nacen más de 20 000 niños con cardiopatías congénitas, por lo que deben ser consideradas como un problema frecuente y grave de salud pública.

La mayoría de las cardiopatías congénitas se toleran bien durante la vida prenatal, pero cuando el feto se separa de la madre en el momento del nacimiento, pueden provocar alteraciones funcionales importantes para el recién nacido que alteren su desarrollo posnatal e incluso lo lleven a la muerte. Los rápidos avances de la cirugía cardiovascular permiten en la actualidad beneficiar a estos pacientes con cirugía paliativa, correctiva e incluso con trasplante cardíaco.

ETAPA PRECARDIOGÉNICA

Durante esta etapa se forman las áreas cardíacas, que se fusionan y constituyen la herradura cardiogénica. En estas áreas cardíacas se inicia la regulación molecular para la diferenciación de los cardiomiocitos. Algunos estudios recientes han demostrado que en esta etapa existen dos campos cardiogénicos: el primer campo cardiogénico y el segundo campo cardiogénico.

Se entiende por *etapa precardiogénica* a lo ocurrido durante el período de gastrulación (días 15 a 18 ± 1). En este período, el disco embrionario adopta una forma piriforme y está constituido ya por las tres capas germinales: ectodermo, mesodermo y

endodermo; los futuros órganos están representados por grupos celulares, denominados ***áreas***, con una ubicación topográfica específica en el ectodermo, mesodermo o endodermo, pero aún histológicamente semejantes entre sí. Las áreas cardíacas están ubicadas en el mesodermo y son dos, bilaterales y simétricas, situadas a ambos lados de la línea primitiva a nivel del nodo primitivo (**Figura 22-1A**). **La inducción de las células precardíacas** para que comiencen su diferenciación a células cardíacas se realiza a través de señales moleculares provenientes del endodermo a nivel cefálico, mediante proteína morfogénica ósea 2 (BMP-2, *bone morphogenetic protein 2*) y factor de crecimiento de fibroblastos 4 (FGF-4, ***fibroblast growth factor 4***), que hacen que se expresen *Nkx2.5*, *MEF2* y *Gata-4* en el mesodermo de las áreas cardíacas, iniciándose la diferenciación de dichas células a cardiomiocitos. En el período de gástrula tardía, los extremos cefálicos de las áreas cardíacas se contactan entre sí adoptando la forma de una "U" invertida, constituyendo la llamada ***herradura cardiogénica***, **que queda situada cefálica res**pecto a la membrana bucofaríngea y los pliegues neurales, y caudal a una estrecha banda de mesodermo que recibe el nombre de *tabique transverso* (**Figuras 22-1B y 22-2**).

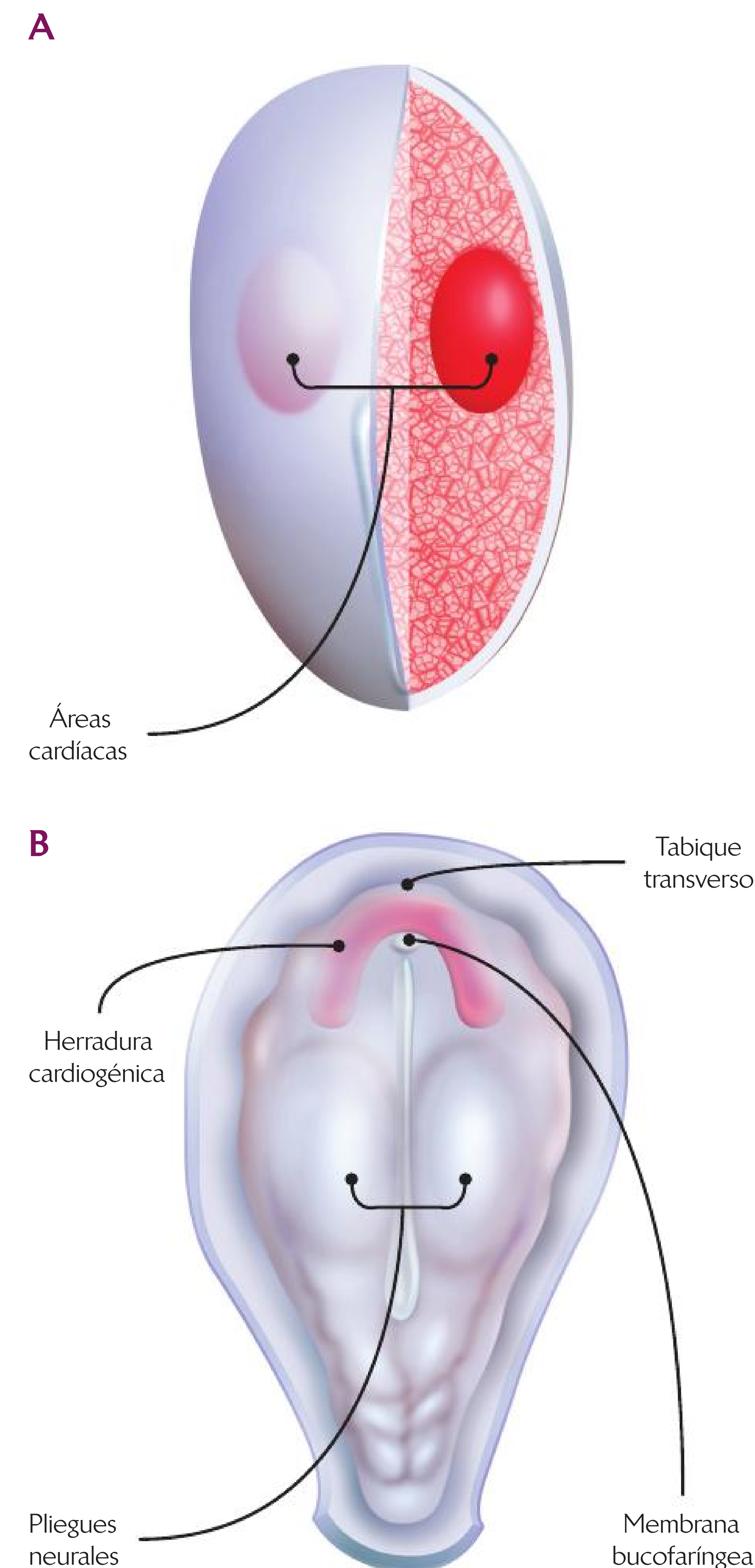


Figura 22-1. Esquemas de embriones en etapa de disco embrionario trilaminar, en una vista dorsal. **A.** Embrión de 16 ± 1 días que muestra las áreas cardíacas en el mesodermo a ambos lados del nodo primitivo. **B.** Embrión de 18 ± 1 días que ilustra la ubicación de las células presuntivas cardíacas constituyendo la herradura cardiogénica

Campos cardiogénicos

Por estudios de marcaje *in vivo* en el pollo y rastreo genético y molecular en el ratón, a la herradura cardiogénica actualmente se le conoce como el ***primer campo cardiogénico*** y **se considera** la fuente celular tanto del miocardio como del endocardio del tubo cardíaco primitivo, precursor de la mayor parte de la porción trabeculada del ventrículo izquierdo.

A la población celular ubicada en el mesodermo esplácnico adyacente a la creciente cardiogénica se le denomina *segundo campo cardiogénico*. **De su parte caudal derivan células para la** formación de los atrios primitivos, el canal atrioventricular, porciones de entrada ventriculares y las valvas atrioventriculares, y además participan en el desarrollo de la porción de salida del ventrículo izquierdo. La población cefálica contribuye al desarrollo conotroncal que formará la porción trabeculada y porción de salida del ventrículo derecho, las valvas sigmoideas y, junto con el saco aórtico, la aorta ascendente y el tronco pulmonar. La diferenciación de las células del segundo campo cardiogénico a células cardíacas es un poco diferente de como ocurre en el primer campo cardiogénico, ya que en este segundo campo el factor de transcripción ISL1 promueve la síntesis del FGF-8 y Wnt11, que hacen que se expresen *Nkx2.5* y *MEF2C.*

DESARROLLO DEL CORAZÓN EMBRIONARIO

El corazón embrionario comienza su formación en la cuarta semana, en la que se fusionan los primordios mioendocárdicos y se forma el tubo cardíaco primitivo. Este tubo cardíaco primitivo se flexiona para ir situando a las cavidades primitivas del corazón en su posición definitiva. Finalmente, en el interior de estas cavidades se desarrollan primordios de los tabiques que separarán a las cavidades cardíacas definitivas.

Etapa de pre-asa: formación del tubo cardíaco primitivo

Al terminar la gastrulación comienza el proceso de flexión o tubulación del embrión (día 18 ± 1), iniciándose la segmentación del mesodermo y el desarrollo del tubo neural, el intestino

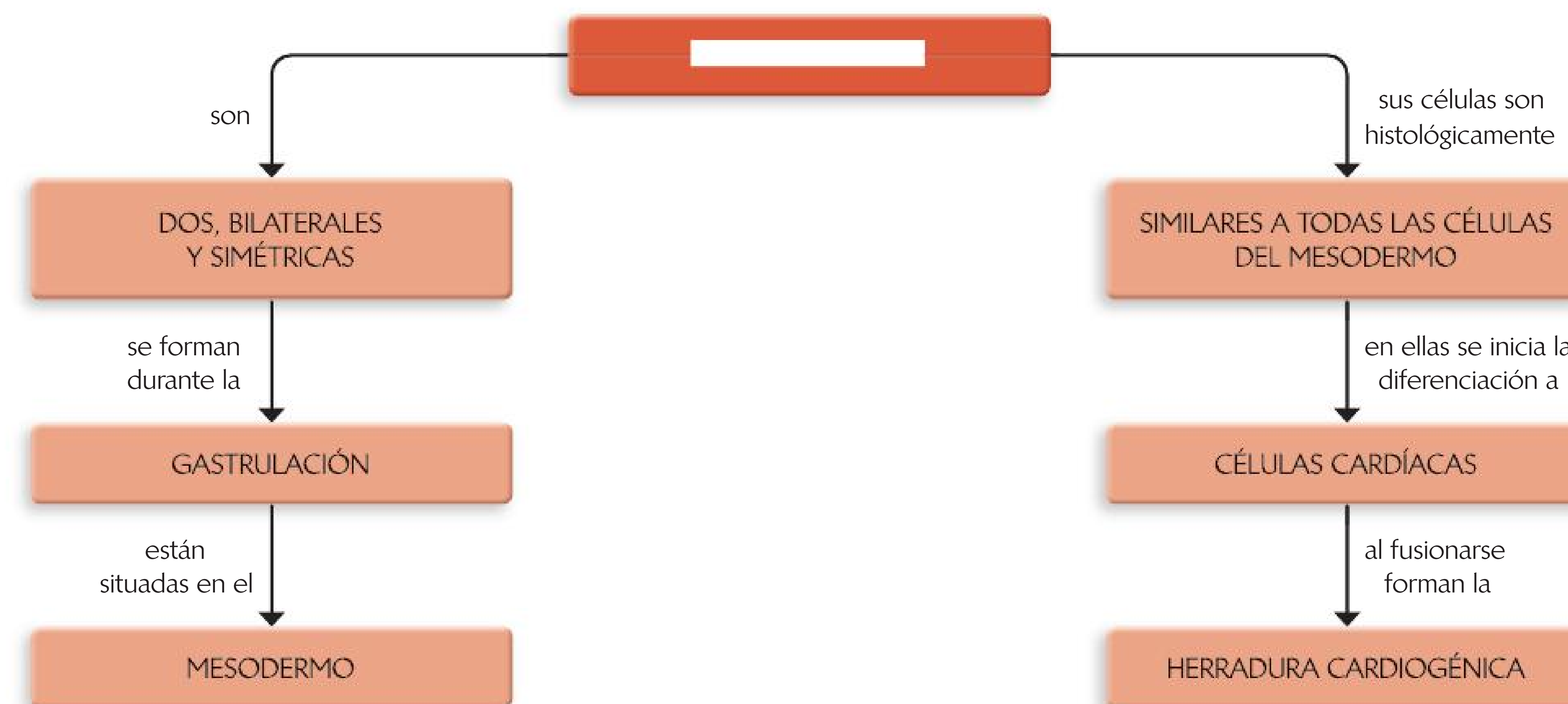


Figura 22-2. Diagrama del desarrollo de las áreas cardíacas

primitivo y las paredes del cuerpo (**Figura 22-3**). Durante este proceso, el embrión cambia su morfología piriforme trilaminar adoptando paulatinamente una forma tubular, alargada, en sentido cefalocaudal. El mesodermo forma la notocorda en la línea media, la cual se extiende desde el nodo primitivo a la membrana bucofaríngea; a ambos lados de la notocorda, el mesodermo comprende tres segmentos: el mesodermo paraaxial, que dará origen a las somitas, el mesodermo intermedio, del cual deriva el sistema urogenital, y el mesodermo lateral. Este último se delamina formando dos hojas separadas por una cavidad denominada ***celoma intraembrionario***; una de estas hojas se une al ectodermo (pared del cuerpo) constituyendo la somatopleura, y la otra al endodermo (pared del intestino) formando la esplacnopleura (**Figura 22-3A**). Las células precardíacas o cardiogénicas, que durante el período de gastrulación formaban la herradura cardiogénica en el mesodermo, quedan ubicadas en la esplacnopleura, constituyendo la placa cardiogénica. La placa cardiogénica se encuentra en posición cefálica respecto del pliegue cefálico, y limitada dorsalmente por el celoma intraembrionario, también en forma de "herradura", y ventralmente por el endodermo del saco vitelino. Esta placa cardiogénica es la precursora del manto mioendocárdico, ya que de ella se van a diferenciar el miocardio y el endocardio. El endocardio se origina a partir de grupos de células de la pared ventral del manto, de la que provienen múltiples islotes sanguíneos que se unen y forman pequeños cúmulos angiogénicos, los cuales se cavitan e interconectan formando plexos extensos en ambas ramas de la herradura cardiogénica para finalmente constituir, a lo largo de ella, un tubo endocárdico primitivo en cada una de sus ramas. La esplacnopleura vecina a los tubos endocárdicos primitivos sufre un engrosamiento del cual se originarán los primordios miocárdicos (**Figura 22-3B**). En la placa cardiogénica no hay aún evidencia morfológica que indique el sitio de las futuras cavidades cardíacas primitivas.

Conforme progresa el proceso de tubulación embrionaria, los tubos endocárdicos primitivos y sus correspondientes primordios miocárdicos se van desplazando en dirección ventromedial (**Figura 22-3**), lo que va acercando entre sí a los tubos endocárdicos y primordios miocárdicos hasta que finalmente se fusionan, y constituyen un único tubo mioendocárdico o tubo cardíaco primitivo (día 22 ± 1) (**Figura 22-3C,D**). El desplazamiento ventromedial de este tubo mioendocárdico, conjuntamente con el desarrollo del intestino anterior, lo sitúa por delante de la pared ventral del intestino anterior. El tubo cardíaco primitivo está formado por una luz central limitada por una delgada capa de células endocárdicas, una capa de dos o tres células miocárdicas de espesor que lo rodean ventrolateralmente; entre la capa de células endocárdicas y la capa de células miocárdicas queda una gruesa capa de material amorfo extracelular rica en mucopolisacáridos, colágeno y glucoproteínas conocida como *gelatina cardíaca* o ***de Davis*** (**Figura 22-3D**).

El tubo cardíaco primitivo queda incluido en la cavidad pericárdica primitiva (porción cefálica del celoma intraembrionario) y permanece unido al intestino anterior durante un corto período por una banda de mesodermo, el mesocardio dorsal, el cual finalmente terminará por desaparecer. En esta etapa, las células miocárdicas del tubo cardíaco primitivo ya muestran miofibrillas en su citoplasma, que para este momento les dan actividad contráctil, aunque aún no se haya iniciado la circulación (día 22 ± 1).

También como consecuencia del proceso de tubulación, de manera simultánea a la formación del tubo cardíaco y la cavidad pericárdica primitiva, el desarrollo del pliegue cefálico en el extremo rostral del embrión determina que el conjunto formado por el tabique transverso-tubo cardíaco-membrana bucofaríngea-pliegues neurales sufra un desplazamiento ventrocaudal con un giro de aproximadamente 180°, lo que invierte la secuencia rostrocaudal de esas estructuras alcanzando su posición anatómica definitiva que ya no perderán en el resto del desarrollo (**Figura 22-4**).

Al tubo cardíaco primitivo en esta etapa del desarrollo se le ha llamado ***corazón en tubo recto*** o ***en etapa de pre-asa***

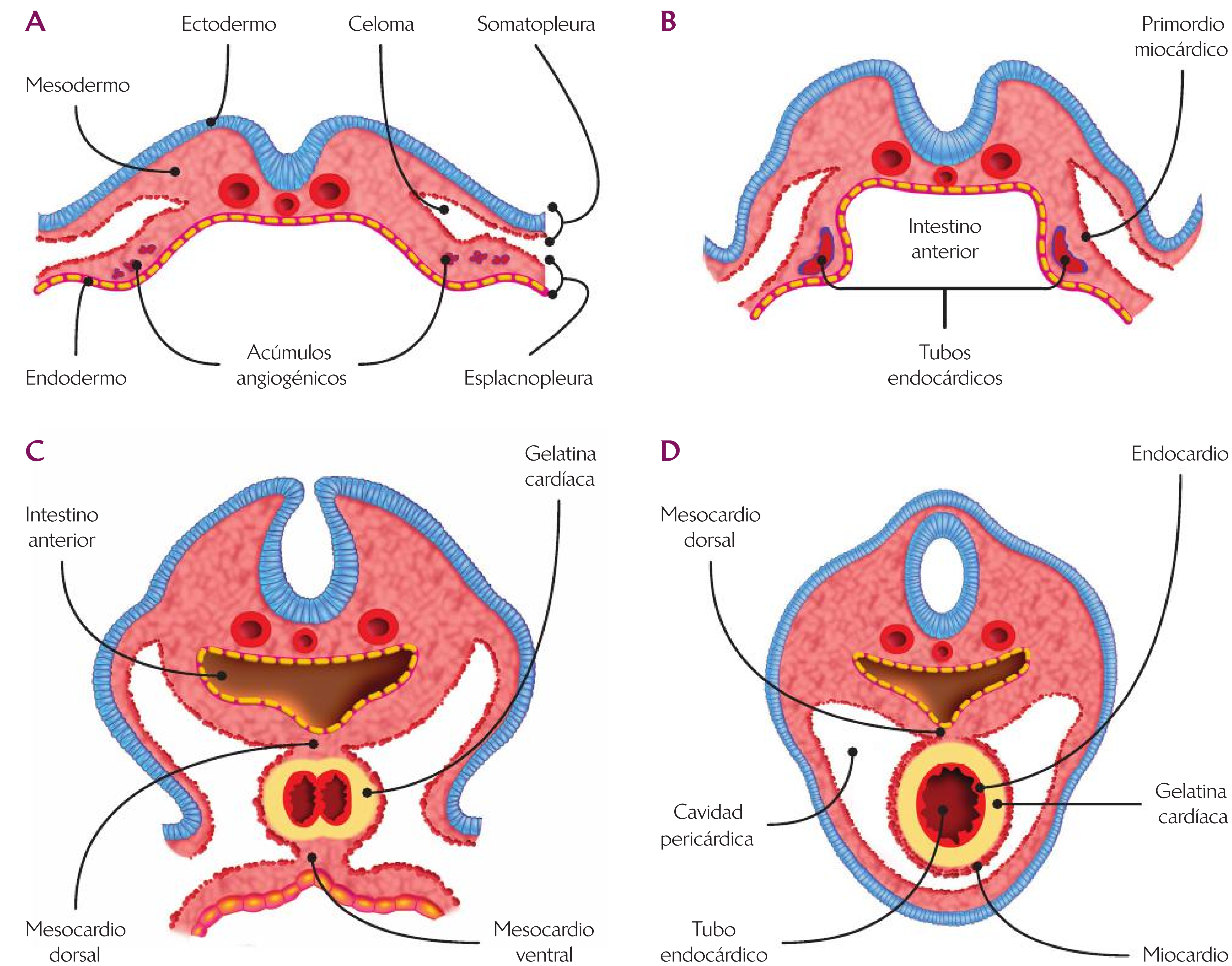


Figura 22-3. Esquemas de cortes transversales del embrión durante el proceso de tubulación a nivel del tubo cardíaco primitivo. **A.** Embrión de 18 ± 1 días que muestra los primeros acúmulos angiogénicos en la capa de la esplacnopleura del mesodermo lateral. **B.** Embrión de 20 ± 1 días que exhibe un tubo endocárdico a cada lado, rodeado por células mesodérmicas constituyendo los primordios mioendocárdicos. **C, D.** Embriones de 22 ± 1 días que ilustran la fusión de los primordios mioendocárdicos rodeados por el celoma intraembrionario ("C"), constituyéndose así la cavidad pericárdica que aloja a un único tubo mioendocárdico ("D"), con una capa endocárdica interna, una capa miocárdica externa, y entre ellas una gruesa capa de gelatina cardíaca

(**Figura 22-5A**). **Caudalmente, el tubo cardíaco primitivo está** unido a las venas vitelinas (onfalomesentéricas), a las venas umbilicales (alantoideas) y a las venas cardinales comunes, y cranealmente se continúa con el primer par de arcos aórticos. Casi inmediatamente, el tubo cardíaco comienza a flexionarse hacia la derecha y adelante, dando lugar a la formación del asa bulboventricular (día 22 ± 1), con lo que el tubo cardíaco adopta una forma de "S" (**Figuras 22-5B y 22-6**); a esta etapa del desarrollo cardíaco se le conoce como *etapa de asa*.

Etapa de asa: flexión del tubo cardíaco primitivo

En este período, el tubo cardíaco, originalmente casi recto y orientado rostrocaudalmente, sufre un proceso de torsión y rotación para formar el asa bulboventricular (día 22 ± 1) (**Figuras 22-5 a 22-7**). **La cara ventral del tubo cardíaco se abulta** hacia afuera y rota hacia la derecha y adelante, confiriendo al corazón la forma de una "C", con su convexidad a la derecha y adelante, y su concavidad a la izquierda y atrás; describe un arco ventral que deja un espacio por detrás del tubo cardíaco entre la pared dorsal del asa bulboventricular y la pared ventral del intestino anterior, a la que está unida por el mesocardio dorsal. La torsión del corazón aumenta progresivamente, acentuándose la forma de "C" y comenzando a romperse el mesocardio dorsal, lo cual libera la mayor parte del tubo cardíaco, que sufre una torsión sobre su propio eje. Las células endocárdicas se alinean perpendicularmente a la luz del corazón y hay importantes cambios en la composición y ultraestructura de la gelatina cardíaca.

El corazón en este período está constituido caudalmente por el segmento atrial, y cefálicamente por el asa bulboventricular (segmento ventricular); esta última está formada por dos ramas: una rama ascendente o bulbo cardíaco y una rama descendente o ventrículo primitivo (primordio de la porción trabeculada del ventrículo izquierdo más la porción de entrada de ambos ventrículos) (**Figura 22-7 y Cuadro 22-1**).

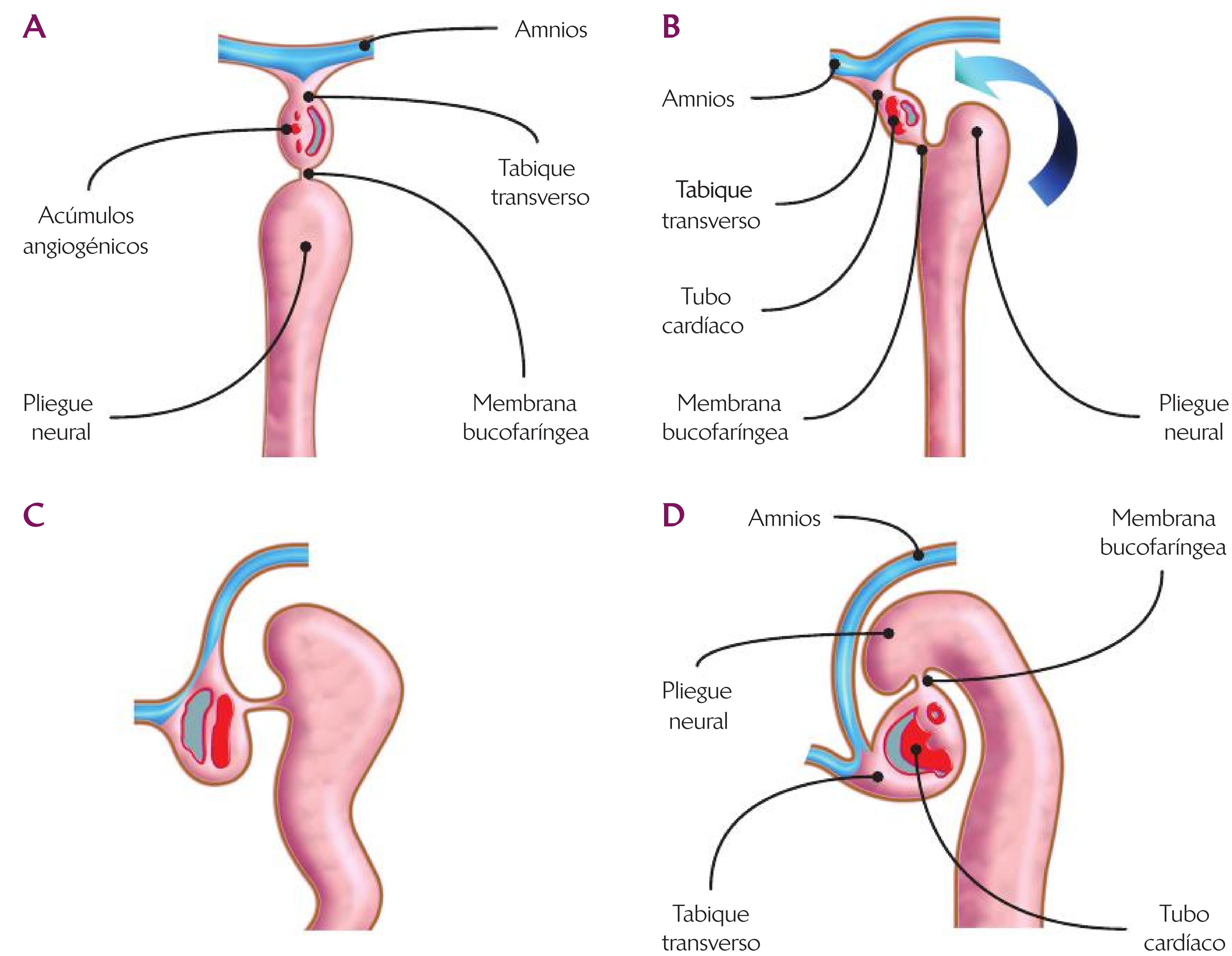


Figura 22-4. Esquemas de cortes sagitales del embrión durante el proceso de tubulación, que muestra el desplazamiento del tubo cardíaco y de su cavidad pericárdica en dirección ventrocaudal. **A.** Embrión de 18 ± 1 días; nótese en secuencia rostrocaudal al tabique transverso, los acúmulos angiogénicos, la membrana bucofaríngea y el pliegue neural. **B.** Embrión de 20 ± 1 días en el que se está formando el pliegue cefálico (*flecha*). **C, D.** Embriones de 22 ± 1 días que muestran ya el tubo cardíaco primitivo caudal a la membrana bucofaríngea y cefálico al tabique transverso

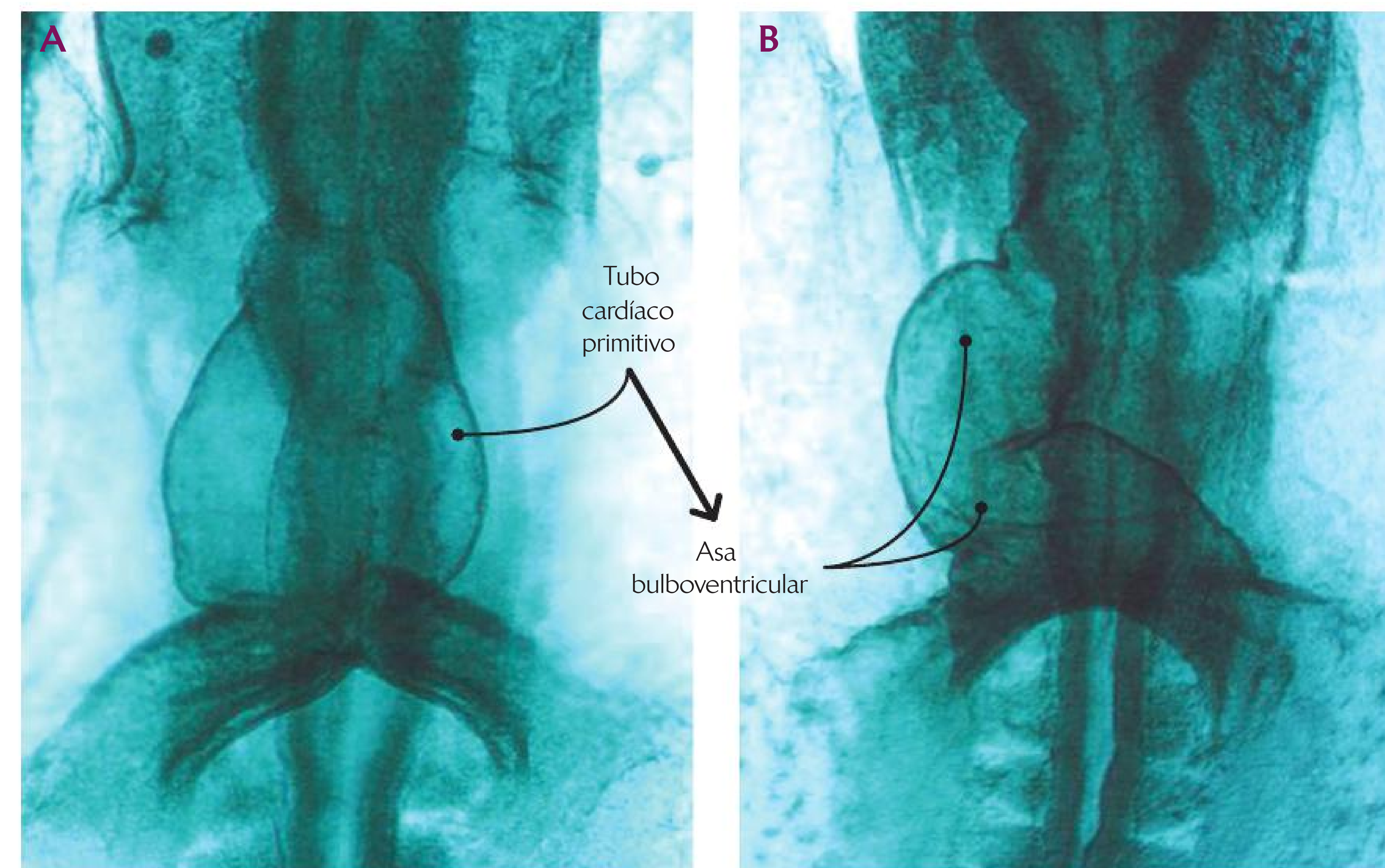


Figura 22-5. Corazones de embriones de pollo, vista ventral. **A.** Etapa de pre-asa o de tubo recto. **B.** Etapa de asa bulboventricular

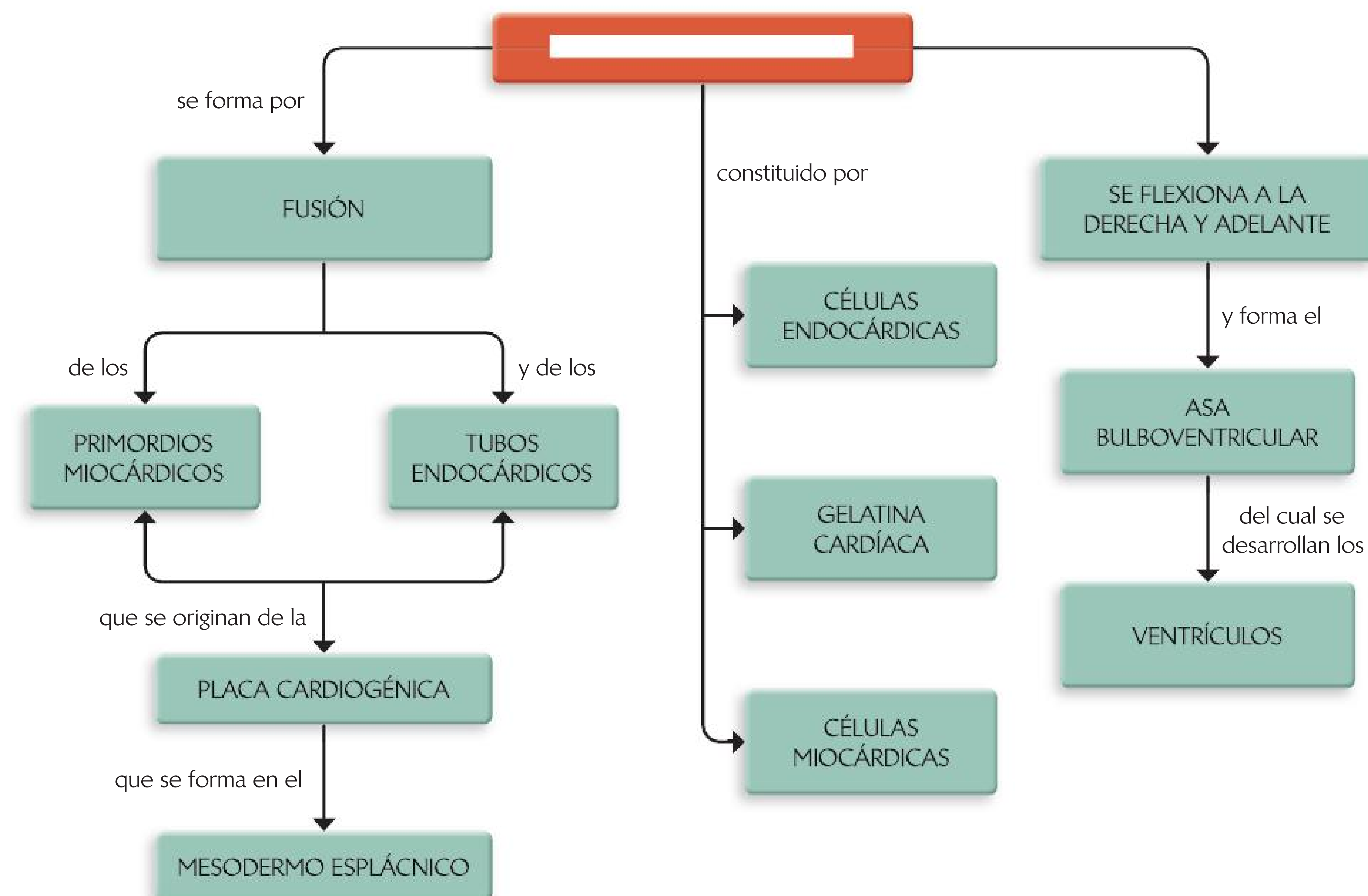


Figura 22-6. Diagrama del desarrollo del tubo cardíaco primitivo

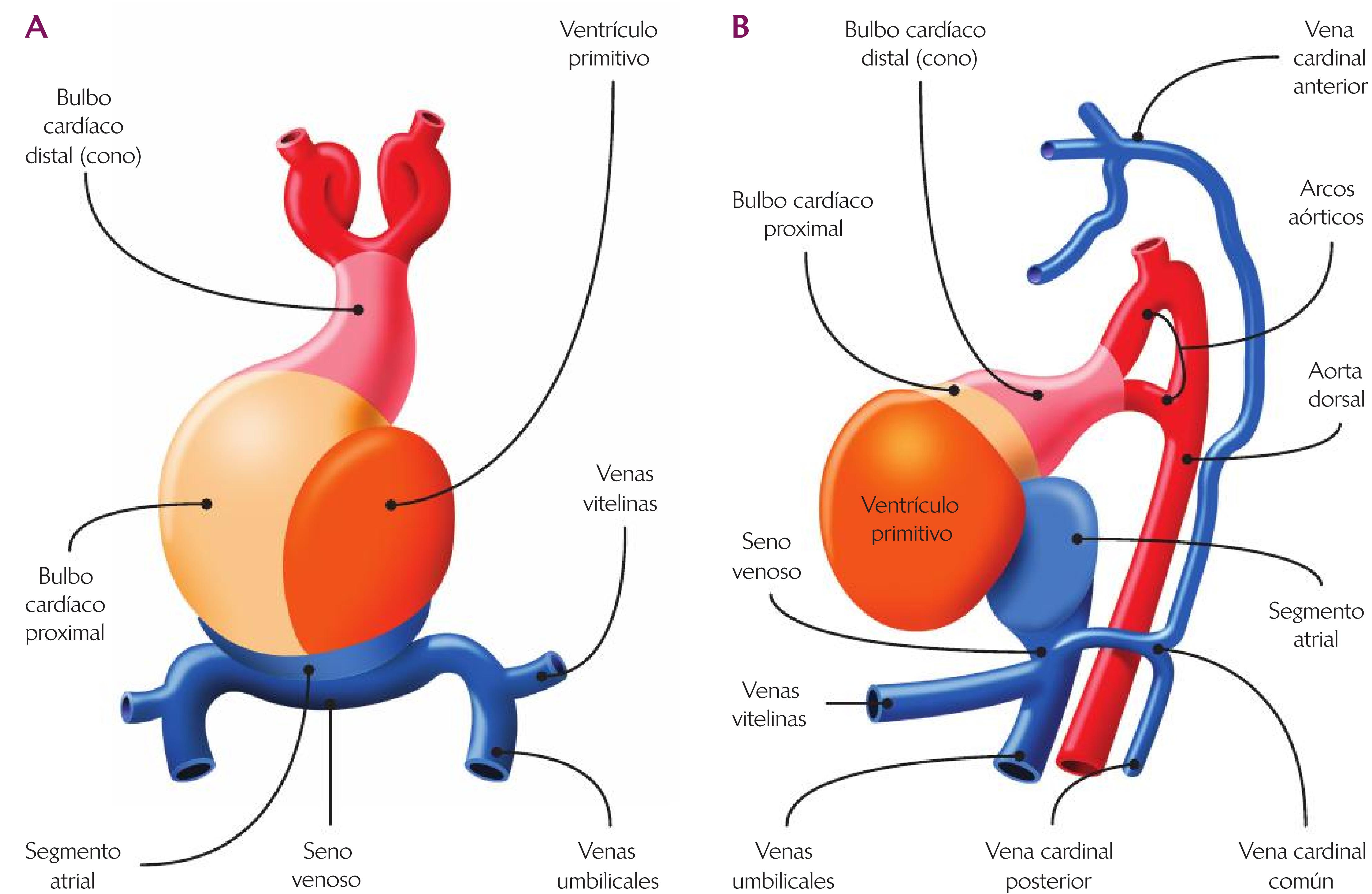


Figura 22-7. Esquemas del corazón en etapa de asa bulboventricular (día 22 ± 1). **A.** Vista ventral que muestra al tubo cardíaco flexionado hacia la derecha y adelante, situándose el bulbo cardíaco proximal a la derecha del ventrículo primitivo. **B.** Vista lateral izquierda que permite ver los dos primeros arcos aórticos que conectan el cono con la aorta dorsal, y la llegada de las venas cardinales, vitelinas y umbilicales al seno venoso

Cuadro 22-1. Segmentos cardíacos definitivos y su origen embrionario

Estructura anatómica		Estructuras embrionarias que participan
Atrios definitivos	Derecho	Atrio primitivo derecho + Seno venoso
	Izquierdo	Atrio primitivo izquierdo + Vena pulmonar primitiva
Valvas atrioventriculares (tricúspide y mitral)		Canal atrioventricular + Ventrículo primitivo
Ventrículo derecho definitivo	Porción de entrada	Ventrículo primitivo
	Porción trabecular	Bulbo cardíaco (porción proximal)
	Porción de salida	Cono (porción distal del bulbo cardíaco) + Tronco arterioso
Ventrículo izquierdo definitivo	Porción de entrada	Ventrículo primitivo
	Porción trabecular	Ventrículo primitivo
	Porción de salida	Cono (porción distal del bulbo cardíaco) + Tronco arterioso
Valvas ventriculoarteriales (aórtica y pulmonar)		Tronco arterioso
Aorta ascendente		Tronco arterioso + Saco aortopulmonar
Tronco pulmonar principal		

El bulbo cardíaco a su vez está constituido por dos porciones: el cono o porción distal, que se continúa con los dos primeros pares de arcos aórticos (**Figura 22-5B**) y que finalmente dará origen a los infundíbulos ventriculares, y la porción proximal, que está conectada con la rama descendente del asa (**Figura 22-7A**) y que dará lugar a la porción trabeculada del ventrículo derecho (**Cuadro 22-1**). Por su parte, el ventrículo primitivo, que dará origen a la porción trabeculada del ventrículo izquierdo y a la porción de entrada de ambos ventrículos, está unido al segmento atrial por el canal atrioventricular, el cual externamente muestra dos surcos bien marcados (los surcos atrioventriculares derecho e izquierdo).

Caudal al segmento atrial se forma un pequeño receso, el seno venoso, al cual desembocan en pares las venas onfalomesentéricas (umbilicales), las venas vitelinas y las venas cardinales comunes, que a su vez reciben a las venas cardinales anteriores y posteriores (**Figura 22-7**).

Las causas que determinan la flexión del asa bulboventricular y su convexidad a la derecha han sido objeto de múltiples controversias, debido a que este proceso es determinante en la posición espacial de los ventrículos y en la conexión atrioventricular, además de ser el primer signo morfológico de asimetría bilateral en el embrión de los vertebrados. No obstante estos esfuerzos, los mecanismos que determinan el desarrollo del asa bulboventricular son aún desconocidos, pero se ha propuesto el índice de multiplicación celular en diferentes regiones del tubo cardíaco primitivo, la redistribución de las células en este y la reordenación de las miofibrillas en la histodiferenciación de los miocitos. Los factores extrínsecos, tales como el desarrollo de la cavidad pericárdica, no son la causa de la torsión del asa, aunque sí pueden intervenir en su evolución. Parece ser que el control molecular que determina el sistema axial derecha-izquierda del cuerpo también regula la expresión asimétrica del gen *BMP-4* en el tubo cardíaco, lo que probablemente desencadene una serie de mecanismos que contribuyan a que el tubo cardíaco se doble a la derecha; otros factores que han sido relacionados con este proceso son *Nkx2.5*, *MEF-2* y el ácido retinoico, y se ha encontrado también la expresión diferencial de *d-HAND* en la parte craneal y de *e-HAND* en la parte caudal del asa bulboventricular.

Etapa de pos-asa: esbozos septales y valvulares

Durante este período, el tubo cardíaco (días 26 a 28 ± 1) sufre cambios importantes en su morfología externa e interna que determinan que las cavidades atriales y ventriculares queden ya ubicadas espacialmente en su posición definitiva (**Figuras 22-8 y 22-9**), y que se inicie el desarrollo de los tabiques que las separarán y de las valvas que controlarán el paso de la sangre por el corazón.

El asa bulboventricular se va acentuando cada vez más, adoptando el corazón en su conjunto la forma de una "S" cuando se ve desde su aspecto ventral. El crecimiento en dirección caudal del bulbo cardíaco y del ventrículo primitivo, conjuntamente con la rápida expansión que sufren los atrios en dirección cefálica, cambia la relación que existía entre estos dos segmentos. Al principio de esta etapa, los atrios se sitúan en posición dorsal respecto al ventrículo primitivo, y al finalizar esta etapa alcanzan una posición cefalodorsal que mantendrán durante todo el desarrollo y en el corazón adulto (**Figuras 22-8 y 22-9**). Cuando esto último ocurre, el corazón adopta la forma de una "U", cuya porción transversal queda constituida por el ventrículo primitivo y la porción proximal del bulbo cardíaco, y sus extremos por los atrios y la porción distal del bulbo cardíaco (**Figuras 22-8B,C y 22-9B**). Debido a la rotación del asa, el surco prospectivo interventricular izquierdo queda en posición ventral, y el prospectivo interventricular derecho, dorsal; entre ambos surcos, y separando las paredes mediales del bulbo cardíaco y del ventrículo primitivo, se forma una cresta prominente denominada *espolón bulboventricular*.

También durante esta etapa aparece, distal al cono, el segmento troncal que une al corazón con el saco aórtico (**Figura 22-8C**).

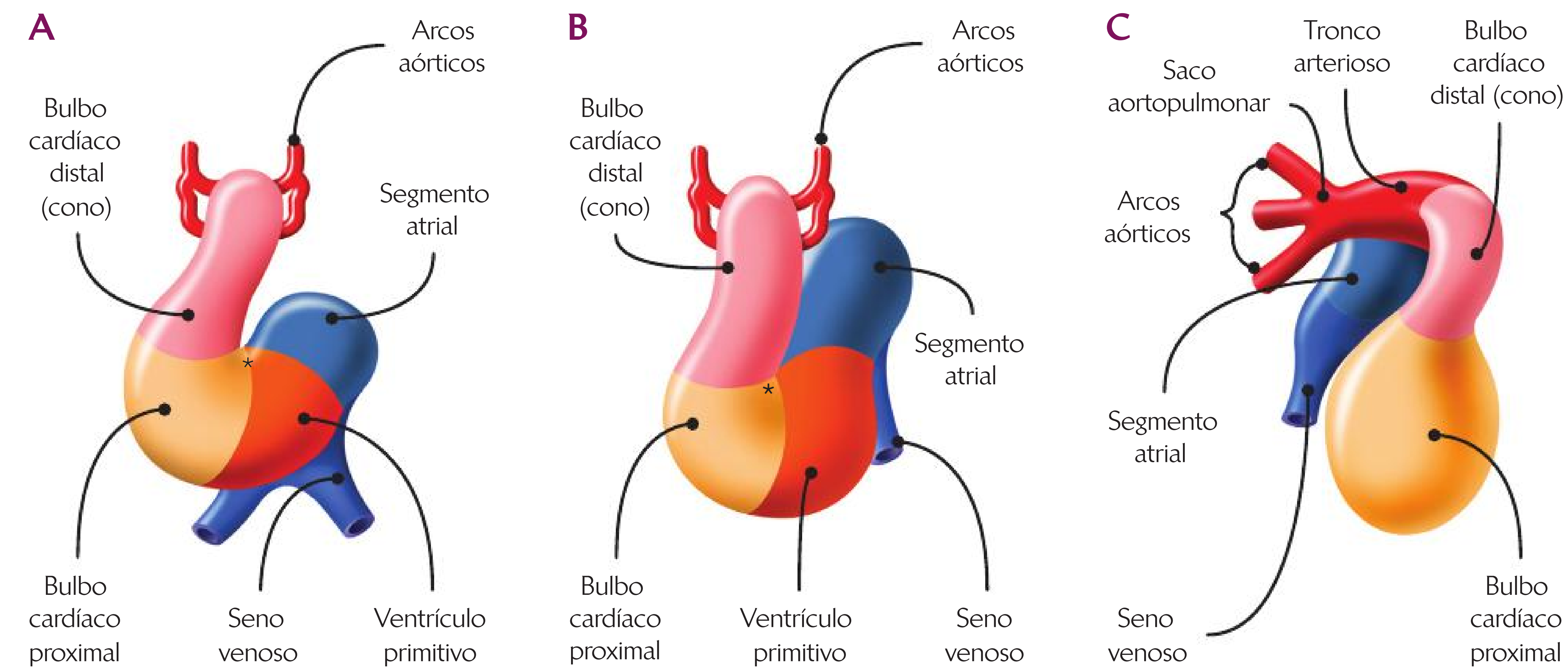


Figura 22-8. Esquemas de corazones en etapa de pos-asa (días 26 a 28 ± 1). **A, B.** Etapa de pos-asa temprana, vista ventral. Se ha iniciado el ascenso del seno venoso y los atrios primitivos, situándose cefálicos respecto del ventrículo primitivo. **C.** Etapa de pos-asa tardía, vista lateral derecha. En este momento ha aparecido el tronco arterioso

Estos nuevos segmentos se desarrollarán por la incorporación de mesodermo esplácnico perifaríngeo, e intervendrán en el desarrollo de los anillos valvulares aórtico y pulmonar, la porción proximal de las grandes arterias, los infundíbulos ventriculares y el cierre de la comunicación interventricular embrionaria (**Cuadro 22-1**). Los cambios morfológicos que sufren los diferentes segmentos del corazón durante la etapa de pos-asa serán tratados a detalle más adelante en diferentes apartados de este capítulo.

En la etapa de pos-asa es cuando aparece la capa visceral del pericardio o epicardio, que es la capa más externa del corazón. El epicardio se origina del órgano proepicárdico, que es un conjunto de células mesoteliales que forman un abultamiento sobre el lado derecho del seno venoso y que, deslizándose sobre el miocardio, recubren todo el corazón. Estas células dan origen al mesotelio y el tejido conjuntivo del epicardio y a las arterias y venas coronarias. El epicardio expresa la integrina 4, que interactúa físicamente con la molécula de adhesión VCAM-1 expresada por el miocardio, lo que permite la adherencia del epicardio sobre el miocardio.

Cavidades cardíacas primitivas

Clásicamente, se ha considerado que en la etapa de pre-asa ya están presentes todas las cavidades cardíacas primitivas (precursoras de las cavidades cardíacas definitivas), delimitadas por surcos o crestas. No obstante, mediante técnicas experimentales en modelos biológicos se ha demostrado que las cavidades cardíacas primitivas aparecen de forma secuencial y progresiva durante el desarrollo embrionario, sin que estén todas presentes en la etapa de pre-asa (**Figura 22-10**). Si bien esto no ha sido demostrado en el ser humano, la evidencia filogenética parece indicar que pudiera ocurrir también de esta forma en nuestra especie.

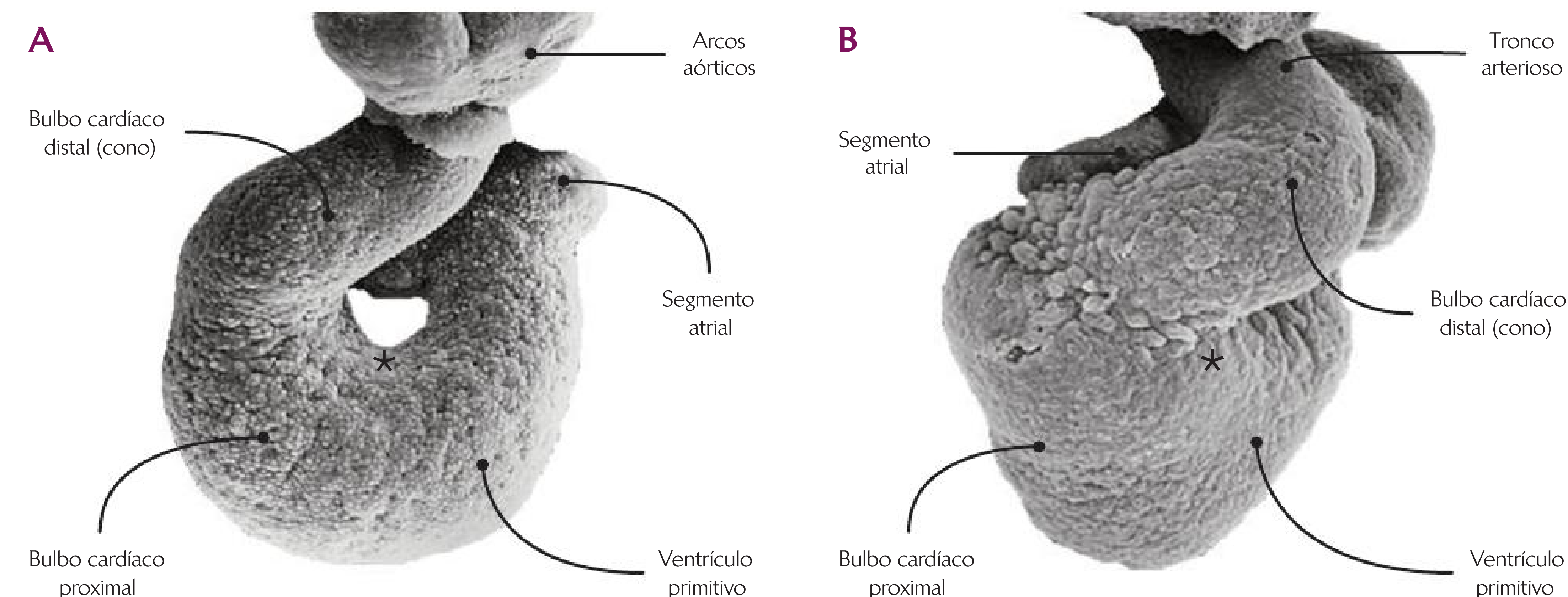


Figura 22-9. Fotomicrografías electrónicas de barrido de corazones de embriones de pollo en etapa de pos-asa. Vista ventral. **A.** Etapa de pos-asa temprana. **B.** Etapa de pos-asa tardía. Nótese en ambas imágenes la morfología y relaciones de los diferentes segmentos del corazón en este período. El *asterisco* señala el espolón bulboventricular

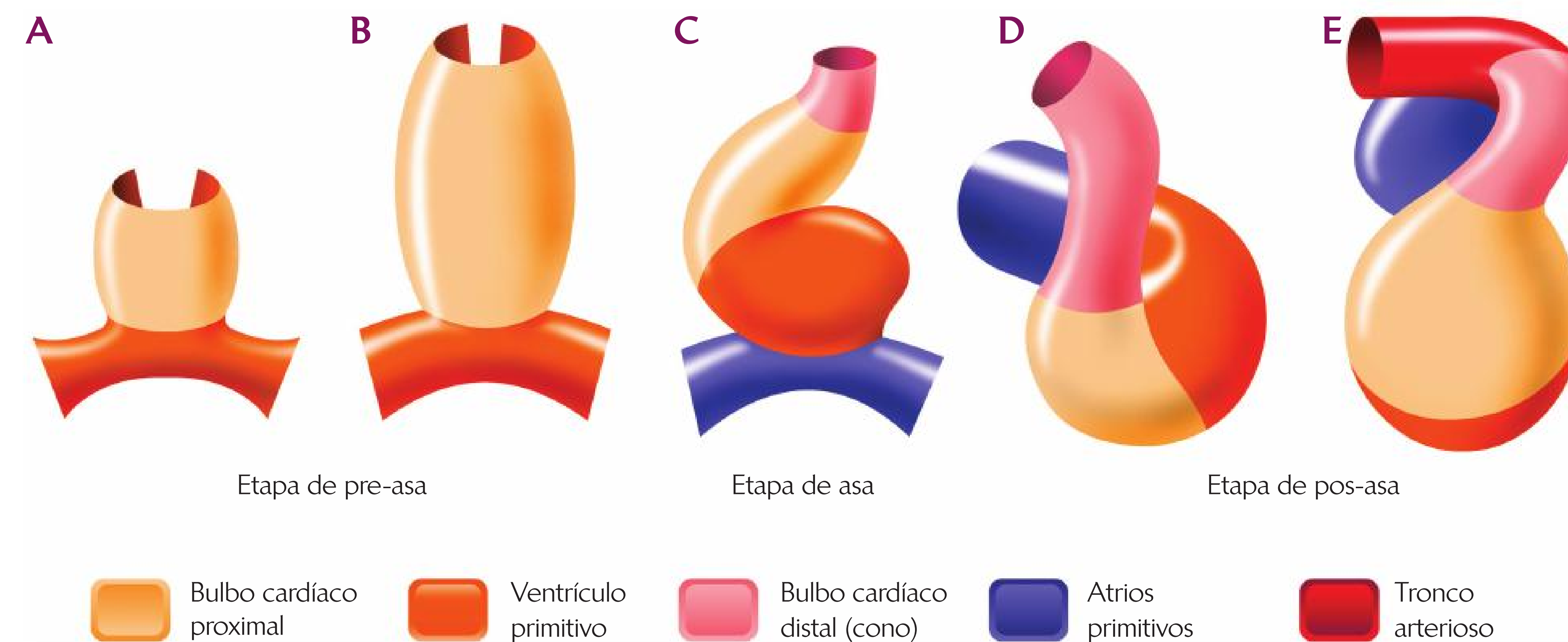


Figura 22-10. Aparición secuencial de las cavidades cardíacas primitivas. **A, B.** Etapa de pre-asa, vista ventral. **C.** Etapa de asa, vista ventral. **D.** Etapa de pos-asa temprana, vista derecha. **E.** Etapa de pos-asa tardía, vista derecha

En trabajos experimentales en embriones de pollo se ha demostrado que en la etapa de pre-asa solo están presentes la porción proximal del bulbo cardíaco y el ventrículo primitivo, la primera en posición cefálica respecto al último (**Figura 22-10A,B**). Dos surcos profundos bien marcados separan estas dos regiones entre sí: los surcos prospectivos interventriculares derecho e izquierdo. En la etapa de asa aparecen dos nuevos segmentos del corazón: el cono, que constituye el extremo distal del asa bulboventricular y a la vez el extremo cefálico del corazón, y el segmento atrial, que forma un segmento caudal al asa bulboventricular (**Figura 22-10C**). Durante la etapa de pos-asa aparecen, distal al cono, el segmento troncal y el saco aortopulmonar, que unen al corazón con los arcos aórticos (**Figuras 22-10D,E y 22-11**). Estos nuevos segmentos se desarrollan por la incorporación de mesodermo esplácnico perifaríngeo.

Al finalizar la cuarta semana ya están presentes en el corazón todas las cavidades cardíacas primitivas y totalmente establecida la circulación embrionaria y extraembrionaria (**Figura 22-11**). La circulación embrionaria se inicia en el tubo cardíaco primitivo, el cual bombea la sangre hacia los arcos aórticos y de estos a las aortas dorsales, distribuyéndose a todos los tejidos embrionarios; la circulación venosa embrionaria, a través de las venas cardinales anteriores y posteriores, regresa al tubo cardíaco desembocando en este a nivel del seno venoso. La circulación extraembrionaria vitelina comienza directamente de la aorta y lleva la sangre al saco vitelino, de donde regresa al embrión a través de dos venas vitelinas que desembocan también al seno venoso. Finalmente, la circulación extraembrionaria alantoidea o umbilical parte también de la aorta en su porción caudal y lleva la sangre a través de las arterias umbilicales por el cordón umbilical hacia la placenta, donde es oxigenada y regresa a través de la vena umbilical desembocando también al seno venoso.

Estirpes o linajes celulares del corazón

El corazón definitivo se origina de cuatro diferentes estirpes o linajes celulares: 1) las células de la herradura cardiogénica, que se forma a la mitad de la tercera semana en el mesodermo cuando surge el tubo cardíaco primitivo, darán origen a la mayor parte del manto mioendocárdico de los atrios y ventrículos, así como a las valvas atrioventriculares (número 1 en la **Figura 22-12A**); 2) **las células del mesénquima perifaríngeo (mesodermo paraaxial y lateral a la altura de la placoda** ótica), que rodean al extremo distal del tubo cardíaco durante la cuarta semana, contribuyen a la formación del cono y del tronco arterioso durante la etapa de pos-asa, y a partir de estos

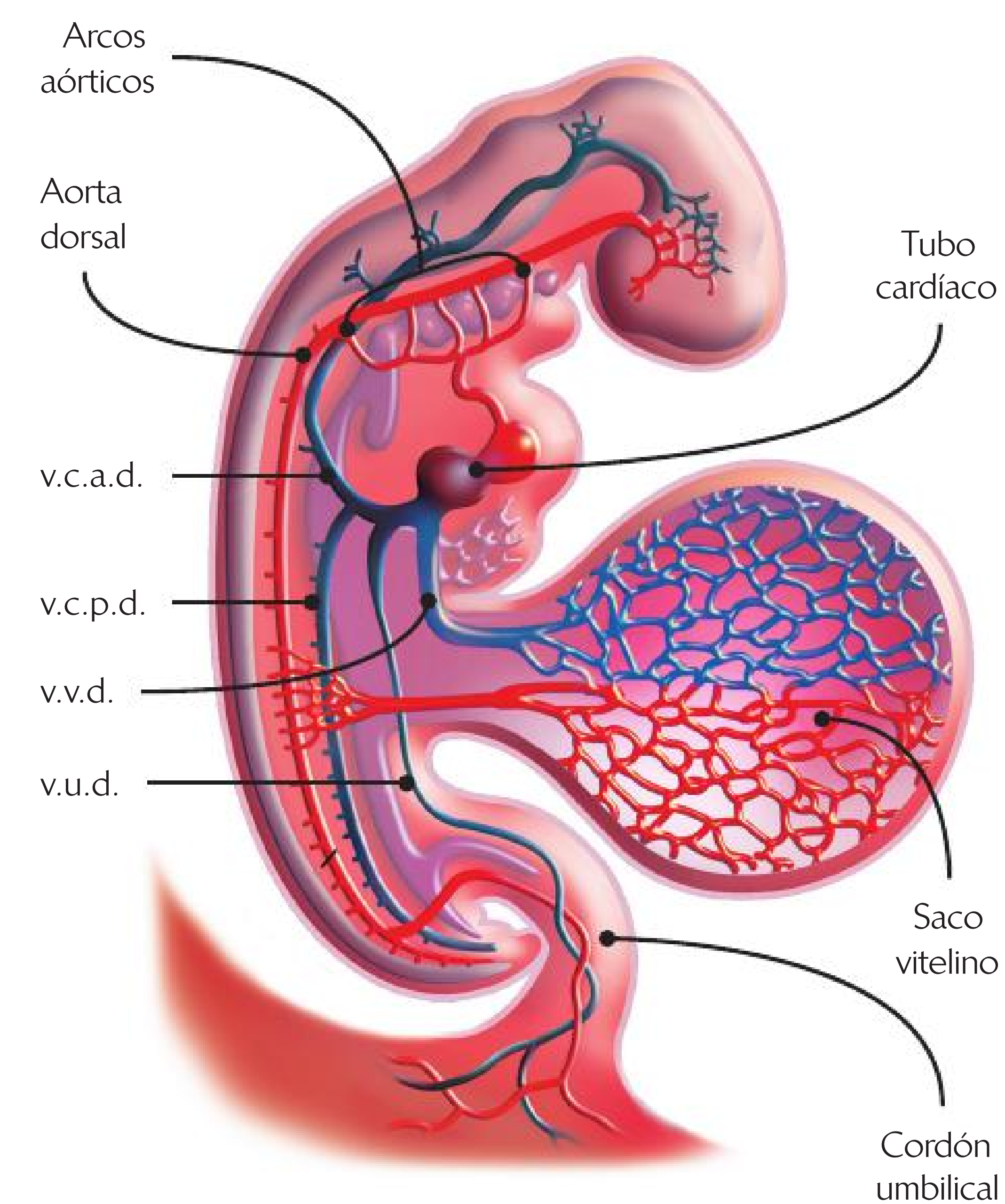


Figura 22-11. Esquema de un embrión a finales de la cuarta semana (día 28 ± 1), vista derecha, que muestra la circulación embrionaria y extraembrionaria. v.c.a.d., vena cardinal anterior derecha; v.c.p.d., vena cardinal posterior derecha; v.u.d., vena umbilical derecha; v. v.d., vena vitelina derecha

segmentos primitivos se forma gran parte de los infundíbulos ventriculares, las valvas arteriales y la porción proximal de la aorta y la arteria pulmonar (número 2 en la **Figura 22-12B**); 3) las células de las crestas neurales craneales, a la altura de los tres primeros pares de somitas, migran durante la cuarta y quinta semana a través de los arcos faríngeos hasta llegar al extremo arterial del tubo cardíaco y participan en el desarrollo del tronco arterioso y del saco aortopulmonar, contribuyendo en gran medida a la formación de la aorta y la arteria pulmonar, sus ramas, las valvas arteriales e incluso la parte distal de los infundíbulos ventriculares (número 3 en la **Figura 22-12B**); y 4) las células del órgano proepicárdico (mesotelio dorsal del epitelio celómico), que migran durante la quinta semana hasta alcanzar la superficie del corazón, lo rodean en forma de una capa o manto, y forman el pericardio y las arterias y venas coronarias (número 4 en la **Figura 22-12B**).

Gelatina cardíaca

La *gelatina cardíaca* o *de Davis* es una matriz extracelular que se forma desde que inicia su desarrollo el tubo cardíaco primitivo y que paulatinamente se va poblando de células mesenquimatosas de origen endocárdico, transformándose en un mesénquima del que surgirán los primordios o esbozos de los tabiques internos del corazón y de sus valvas atrioventriculares y arteriales (**Figura 22-13**).

En las etapas de pre-asa y asa, la gelatina cardíaca está constituida exclusivamente por matriz extracelular, rica en mucopolisacáridos, colágeno y glucoproteínas (**Figura 22-13A**), y está distribuida uniformemente a lo largo de todo el tubo cardíaco. Al inicio de la etapa de pos-asa, la gelatina cardíaca se va poblando paulatinamente de células mesenquimatosas, las cuales se originan de la capa del endocardio, cuyas células pierden sus moléculas de adhesión celular y se introducen en la gelatina siguiendo señales moleculares provenientes de las células miocárdicas; durante la etapa de pos-asa, dichas células mesenquimatosas son muy abundantes, cambiando radicalmente el aspecto de la gelatina cardíaca, que se transforma en un mesénquima (**Figura 22-13B**).

Durante la etapa de pos-asa, la gelatina cardíaca se va remodelando a lo largo del tubo cardíaco, adelgazándose en algunas regiones y acumulándose en otras para dar lugar a los esbozos de los tabiques o septos que separarán a las cavidades cardíacas y los sitios donde se formarán las valvas atrioventriculares y arteriales del corazón (se describe más adelante).

DESARROLLO DE LOS ATRIOS Y LAS UNIONES VENOATRIALES

Los atrios definitivos son estructuras mixtas que se originan a partir de los atrios primitivos y de un componente venoso: el seno venoso en el atrio derecho y la vena pulmonar primitiva en el atrio izquierdo. Al principio forman una cavidad común que posteriormente es separada en dos compartimentos por el tabique interatrial.

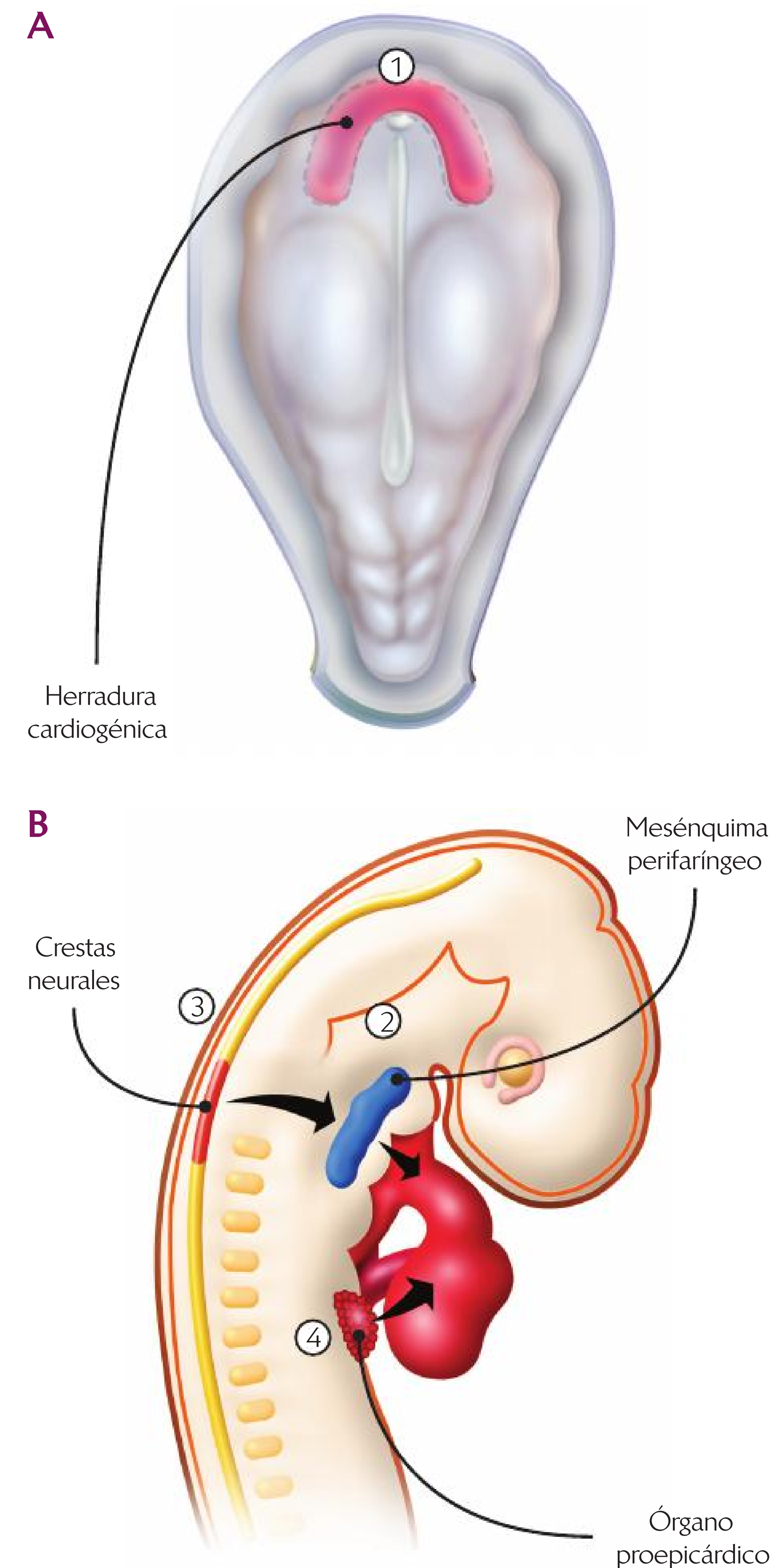


Figura 22-12. Estirpes celulares del corazón. **A.** Vista dorsal de un embrión de 18 ± 1 días que muestra la herradura cardiogénica en la capa del mesodermo. **B.** Vista derecha de un embrión de la quinta semana. **1,** mesodermo de la herradura cardiogénica; **2,** mesénquima perifaríngeo; **3,** crestas neurales; **4,** mesénquima del órgano proepicárdico

Atrios primitivos

Los atrios primitivos aparecen en la etapa de asa (día 22 ± 1), situándose en posición caudal respecto a los ventrículos (**Figuras 22-7 y 22-10**). Desde que aparecen, el atrio primitivo derecho está situado a la derecha y el atrio primitivo izquierdo a la izquierda. Ambos se continúan rostralmente con el ventrículo primitivo a través de un segmento denominado *canal atrioventricular*, y reciben en su porción dorsocaudal al seno venoso, que desemboca por un orificio único, el orificio sinoatrial (**Figura 22-7B**). En este momento aún no existe ningún esbozo de separación entre los atrios.

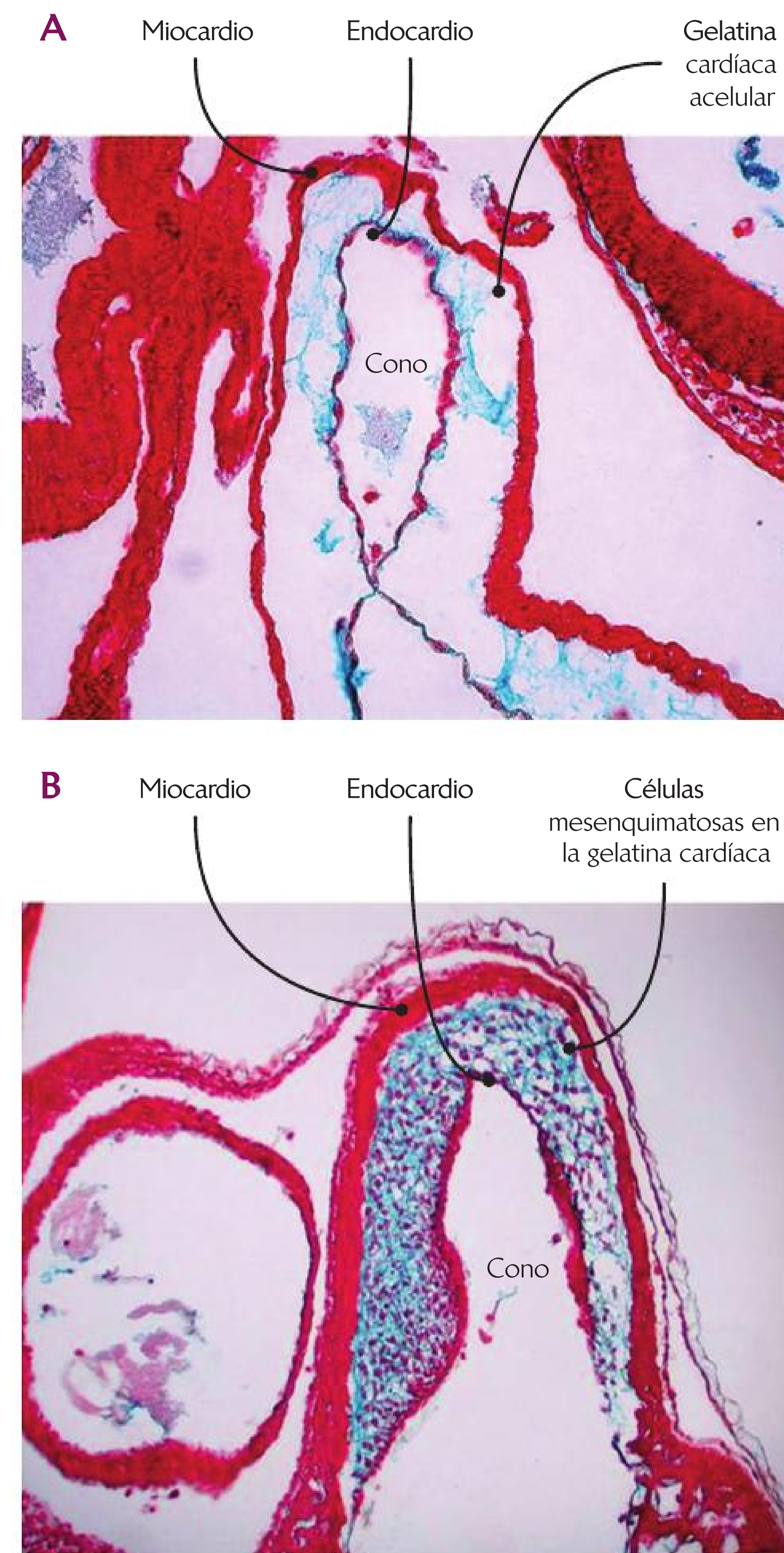


Figura 22-13. Histología del cono de corazones de embriones de pollo, vista derecha. **A.** Etapa de asa. Se puede observar con claridad el endocardio formando la capa interna del tubo cardíaco, el miocardio constituyendo la capa externa y entre ellas la gelatina cardíaca. **B.** Etapa de pos-asa. La gelatina cardíaca ha cambiado radicalmente su aspecto, habiéndose poblado de células mesenquimatosas provenientes de la capa del endocardio

Durante la etapa de pos-asa temprana, el rápido crecimiento de los atrios primitivos, conjuntamente con el desarrollo del asa bulboventricular, sitúa a este segmento cardíaco en posición dorsal respecto al ventrículo primitivo. Más tarde, los atrios alcanzan una posición cefalodorsal, situación que mantendrán durante todo el desarrollo (**Figuras 22-8 y 22-9**). El ascenso del segmento atrial en ningún momento cambia su relación derecha-izquierda. El atrio primitivo derecho dará origen, en el corazón maduro, a la orejuela del atrio derecho, mientras que el atrio primitivo izquierdo lo hará a la orejuela del atrio izquierdo.

Seno venoso: atrio derecho definitivo

En la etapa de asa (día 22 ± 1), los atrios primitivos derecho e izquierdo se expanden dorsocaudalmente para recibir un canal venoso extrapericárdico, los senos venosos primitivos, que a su vez reciben a las venas vitelinas, umbilicales y cardinales (**Figura 22-7**). En la etapa de pos-asa, los senos venosos se fusionan constituyendo un seno venoso único que, debido a los cambios de posición que experimentan los atrios, queda ubicado en posición dorsomedial respecto a estos últimos (día 24 ± 1) (**Figura 22-8**). El seno venoso tiene una forma ovoidea, aplanada en sentido ventrodorsal, y está constituido por una parte central, denominada *porción transversa*, y dos extremos o cuernos laterales, colocados horizontalmente y designados como *cuernos derecho* e *izquierdo*, región a donde desembocan de forma simétrica los sistemas venosos antes mencionados (**Figura 22-14A**).

El seno venoso inicialmente se conecta con el segmento atrial a través del *ostium* sinoatrial, situado en su porción transversa (**Figura 22-14A**). Externamente, el *ostium* sinoatrial muestra dos surcos, denominados *surcos sinoatriales derecho* e *izquierdo*, e internamente dos pliegues laterales que resguardan el orificio y que son designados como *valvas derecha* e *izquierda* del seno venoso (**Figura 22-15B**). A cada cuerno del seno venoso llegan las venas vitelinas (onfalomesentéricas), que llevan la circulación del saco vitelino y del intestino primitivo, las venas umbilicales (alantoideas), provenientes de la placenta, y las venas cardinales comunes (conductos de Cuvier), que reciben toda la sangre venosa del embrión a través de las venas cardinales anteriores y posteriores (**Figura 22-14A**).

Más tarde (día 28 ± 1), el surco sinoatrial izquierdo se profundiza, desplazando el *ostium* sinoatrial hacia la derecha, dando como resultado que la porción transversa del seno venoso quede conectada únicamente al atrio derecho (**Figura 22-14B**). Las valvas del seno venoso se unen en su extremo cefálico formando una protuberancia conocida como *septum spurium* (**Figura 22-15D**). En el transcurso de los siguientes días, la porción transversa del seno venoso se irá incorporando al atrio primitivo derecho, dando lugar a su pared dorsal para constituir la porción sinusal del atrio derecho definitivo, sitio donde desembocan las venas cavas superior e inferior y el seno coronario (**Figura 22-16 y Cuadro 22-1**). Cuando ocurre dicha incorporación, la valva izquierda del seno venoso refuerza al tabique interatrial (*véase* más adelante) mientras que la valva derecha se reabsorbe en su porción media y superior, solo persistiendo parcialmente en su parte media, donde formará las valvas de la vena cava inferior (de Eustaquio) y del seno coronario (de Tebesio) (**Figura 22-15**). En ocasiones, la reabsorción de la valva derecha del seno venoso es incompleta y persiste como una malla o red conocida con el nombre de *red de Chiari*. A partir del *septum spurium* se forma una estructura muscular gruesa, característica del atrio derecho definitivo, que recibe el nombre de *cresta terminal* y que marca el límite entre la porción sinusal lisa y paramedial, por un lado, y la orejuela derecha o porción atrial primitiva en posición lateral, la cual está revestida por los músculos pectíneos.

La formación de nuevos sistemas venosos determina una serie de cambios que rompen la simetría existente en un principio y que llevan a una preponderancia derecha (**Figura 22-14B-D**). Así, el desarrollo del conducto venoso producirá la obliteración progresiva de las venas vitelina izquierda y umbilicales derecha e izquierda, si bien esta última persiste en su porción infrahepática durante la vida fetal, obliterándose al nacimiento. El desarrollo del sistema venoso subcardinal y supracardinal determina, igualmente, la obliteración total de la vena cardinal posterior izquierda y parcial de la derecha; esta última finalmente dará origen a la vena ácigos. Estos cambios conducen a una preponderancia de la vena vitelina derecha, que, finalmente, constituye el segmento suprahepático de la vena cava inferior (**Figura 22-14 y Cuadro 22-2**). Entre las venas cardinales anteriores se establece una anastomosis, la anastomosis intercardinal (**Figura 22-14B**), la cual aumenta progresivamente de tamaño, determinando la atrofia de la porción proximal de la vena cardinal anterior izquierda (ligamento de Marshall) (**Figura 22-14C**) y ganando preponderancia las venas cardinales anterior y común derechas, que finalmente conforman la vena cava superior (**Figura 22-14D**). La anastomosis intercardinal dará lugar a la vena braquiocefálica o innominada (**Figura 22-14D**).

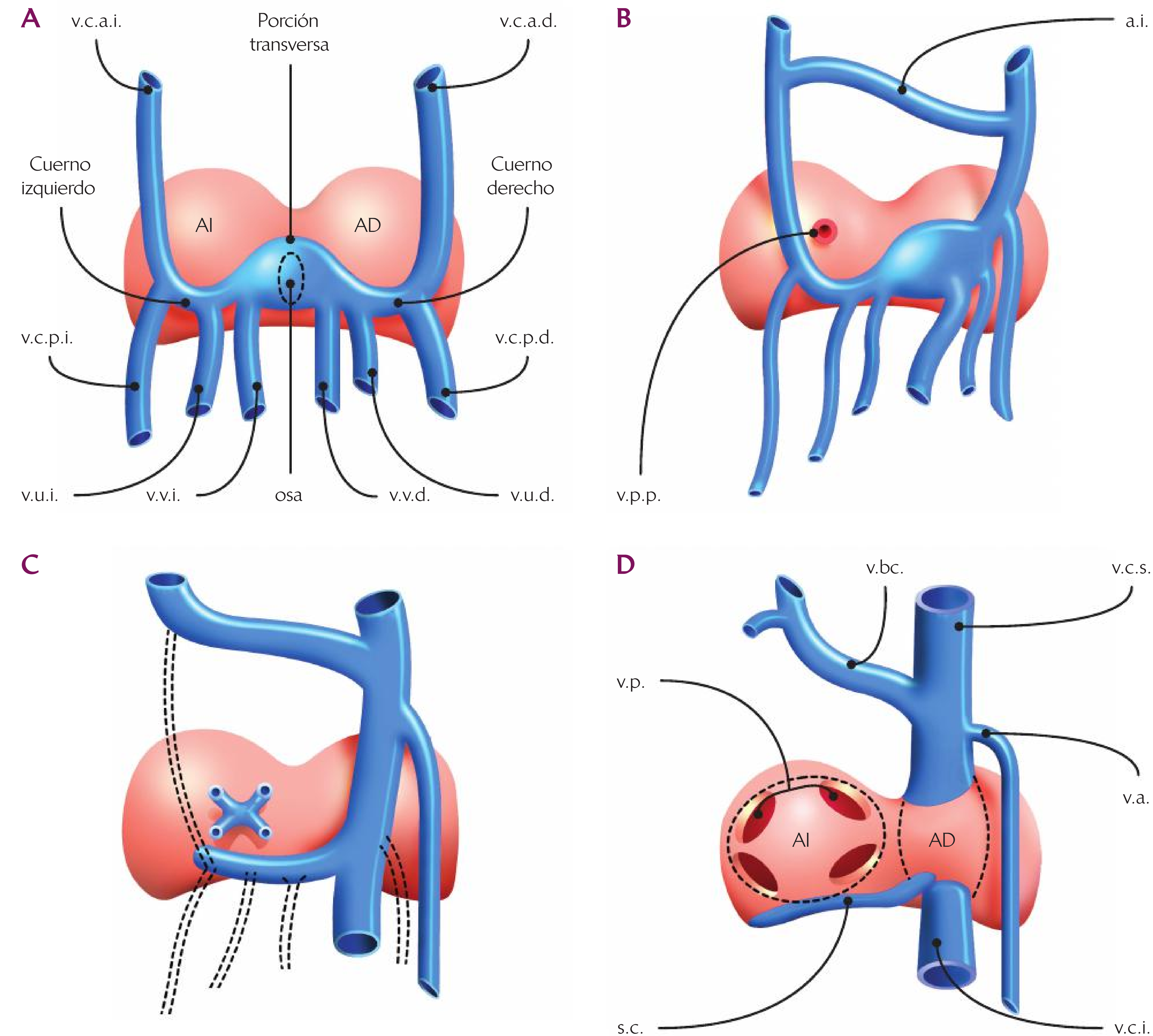
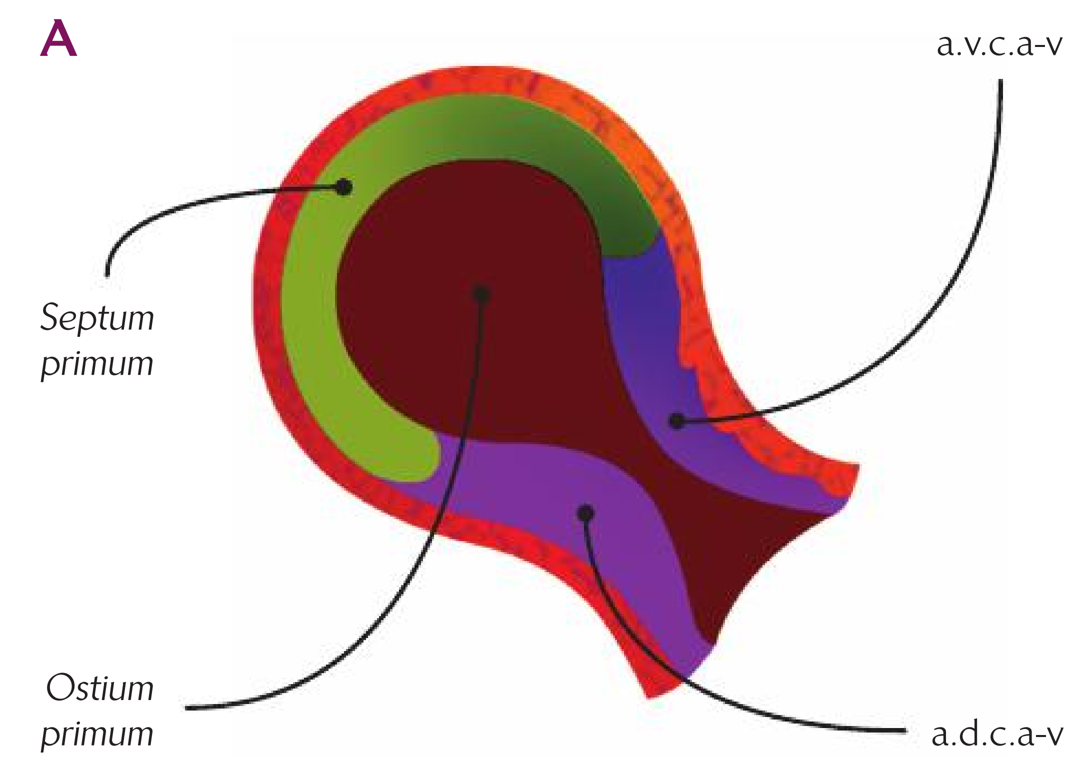
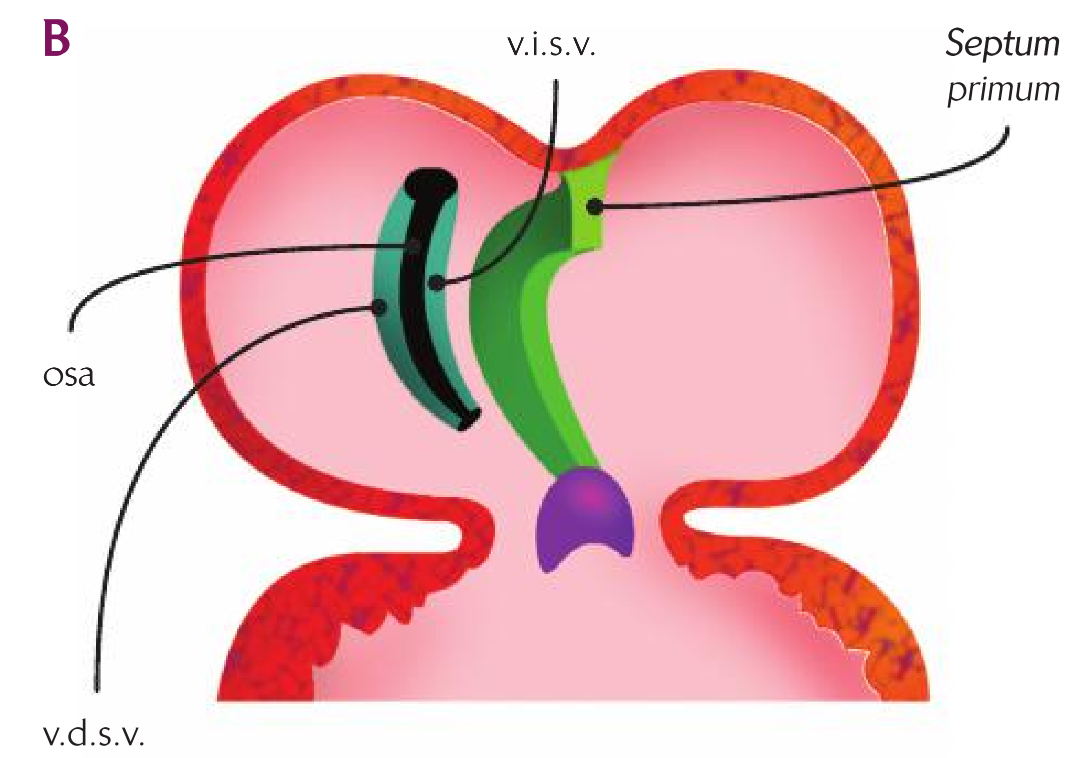
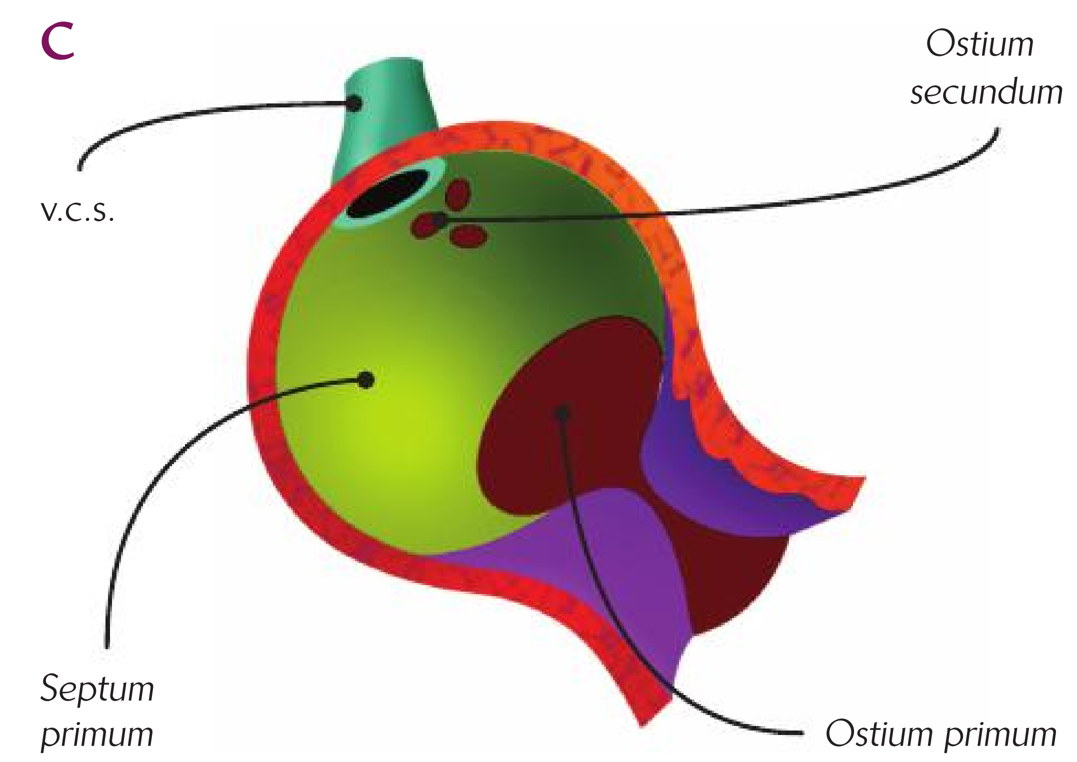
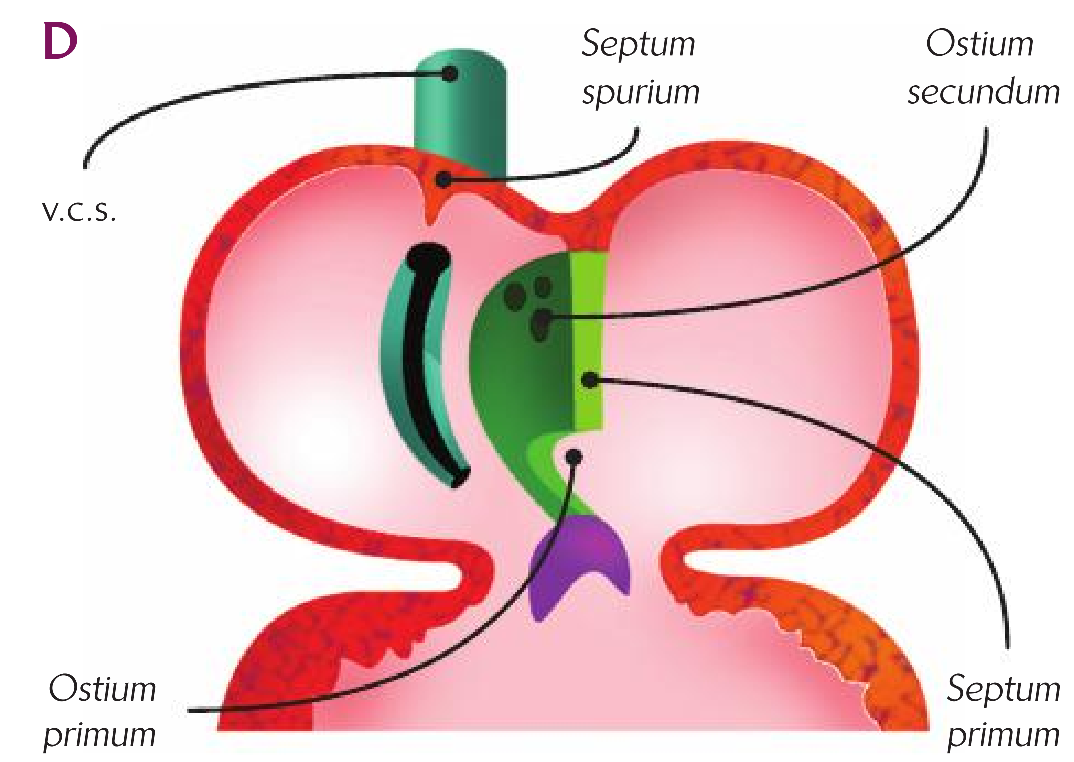


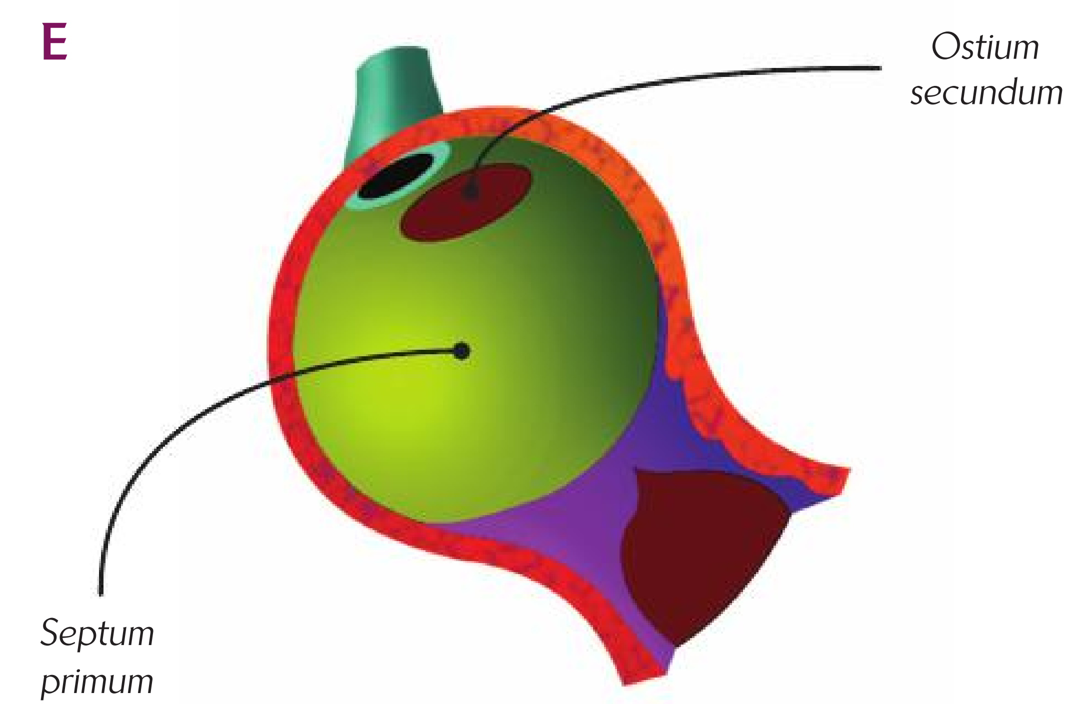
Figura 22-14. Esquemas del desarrollo e incorporación del seno venoso al atrio derecho; vista dorsal del seno venoso y de los atrios. **A.** Embrión de 24 ± 1 días que muestra la simetría del seno venoso y de sus vasos tributarios. **B.** Embrión de 28 ± 1 días en donde comienza a perderse el patrón simétrico, a la vez que el seno venoso se desplaza hacia el atrio derecho y pierde su conexión con el izquierdo. **C.** Embrión de 36 ± 1 días que permite ver la obliteración de las venas tributarias del cuerno izquierdo y la vena umbilical derecha. **D.** La porción transversa del seno venoso se ha incorporado a la parte dorsal del atrio derecho y se han constituido ya la vena cava inferior, la vena cava superior, la vena ácigos y la vena braquiocefálica; en el atrio izquierdo se han formado las venas pulmonares. AD, atrio derecho; AI, atrio izquierdo; a.i., anastomosis intercardinal; osa, orificio sinoatrial; s.c., seno coronario; v.a., vena ácigos; v.b.c., vena braquiocefálica; v.c.a.d., vena cardinal anterior derecha; v.c.a.i., vena cardinal anterior izquierda; v.c.i., vena cava inferior; v.c.p.d., vena cardinal posterior derecha; v.c.p.i., vena cardinal posterior izquierda; v.c.s., vena cava superior; v.p., venas pulmonares; v.u.d., vena umbilical derecha; v.u.i., vena umbilical izquierda; v.v.d., vena vitelina derecha; v.v.i., vena vitelina izquierda

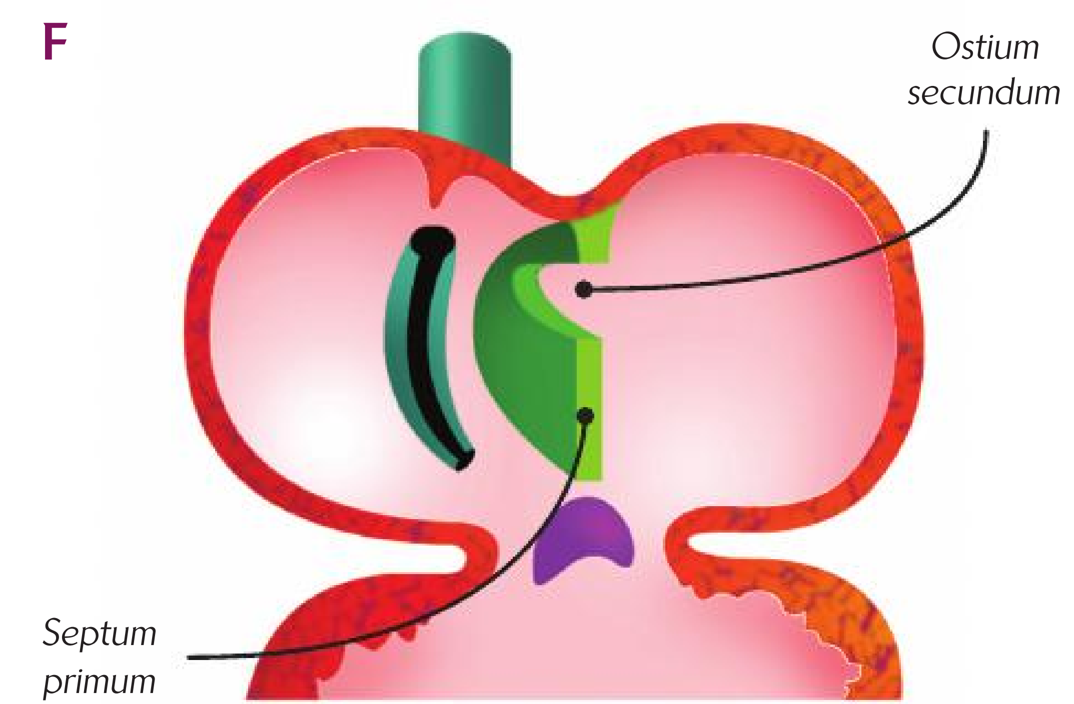

A
a.v.c.a-v
Septum primum
Ostium primum
a.d.c.a-v

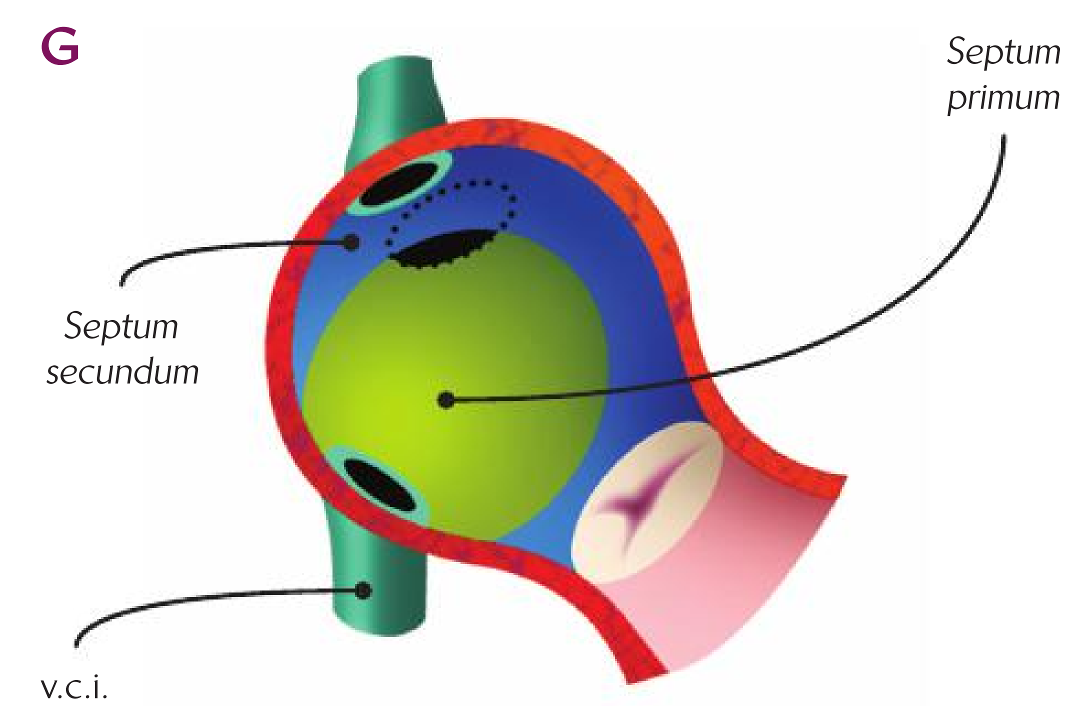

B
v.i.s.v.
Septum primum
osa
v.d.s.v.

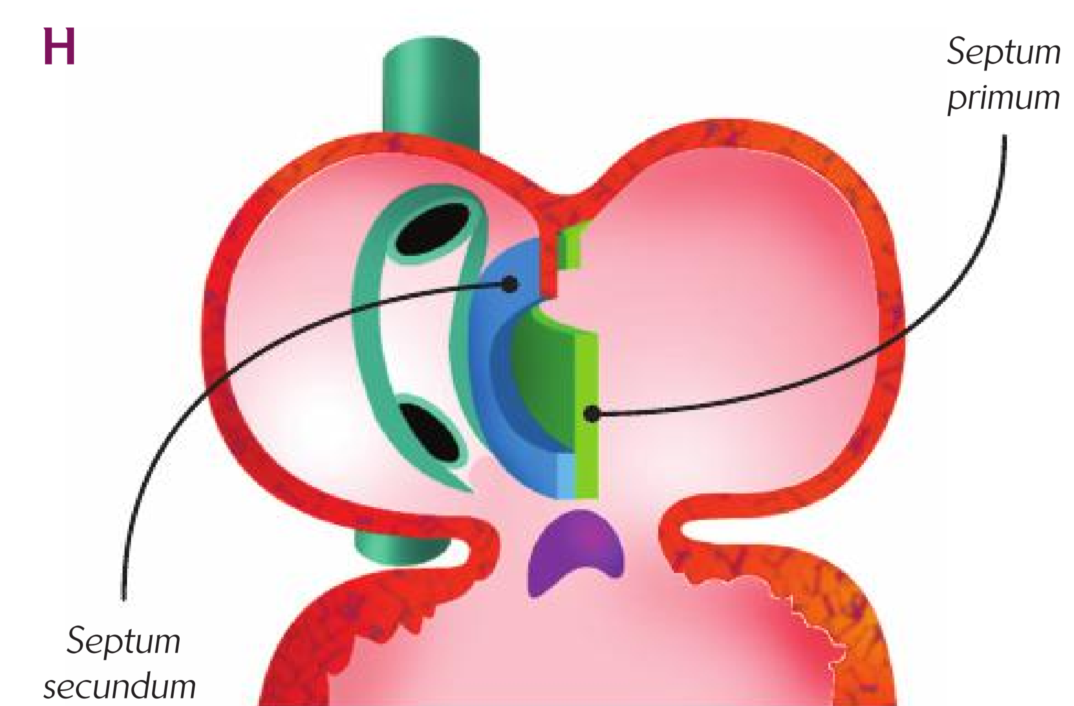

C
Ostium secundum
v.c.s.
Septum primum
Ostium primum


D
Septum spurium
Ostium secundum
v.c.s.
Ostium primum
Septum primum


E
Ostium secundum
Septum primum


F
Ostium secundum
Septum primum


G
Septum primum
Septum secundum
v.c.i.


H
Septum primum
Septum secundum

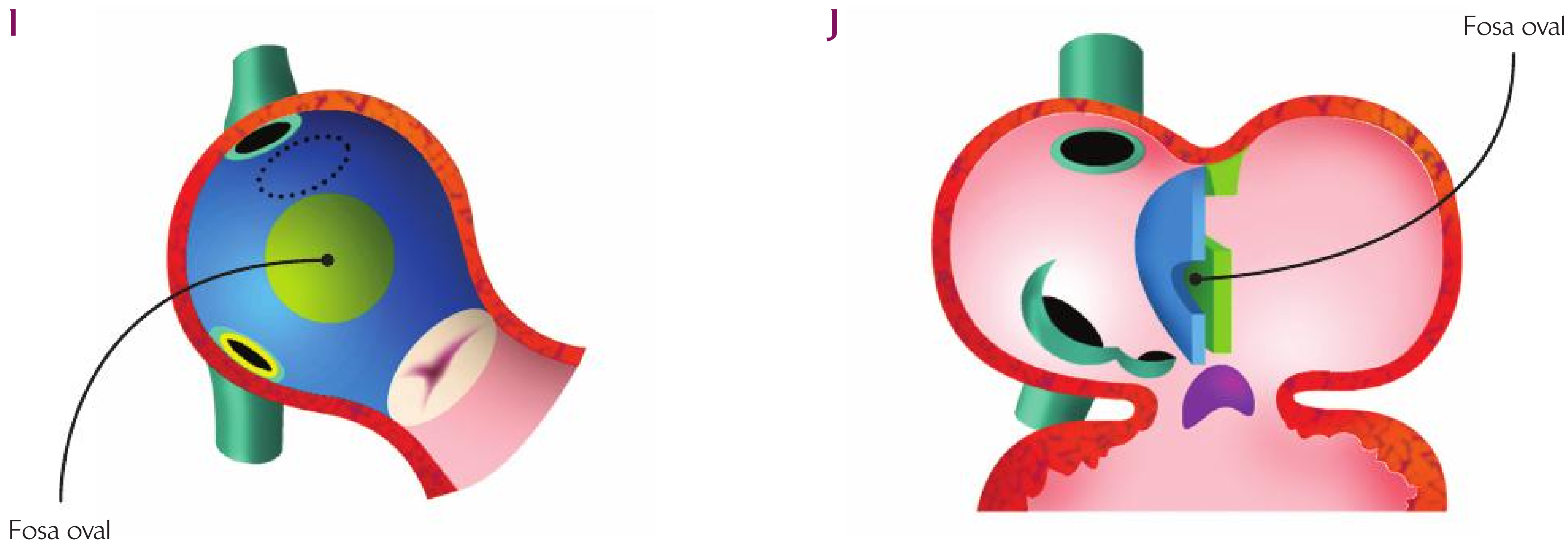


Figura 22-15. Esquemas de la incorporación del seno venoso al atrio derecho y tabicación atrial. Vista derecha (A, C, E, G e I) y vista ventral (B, D, F, H y J). **A, B.** Embrión de 5 semanas que ilustra la aparición del *septum primum*. **C, D.** Embrión de 5.5 semanas que muestra en la parte alta del *septum primum* las zonas de muerte celular fisiológica precursoras del *ostium secundum*. **E, F.** Embrión de 6 semanas que exhibe la fusión de las almohadillas del canal atrioventricular y el cierre del *ostium primum*; las perforaciones del *ostium secundum* han confluido y forman un orificio único. **G, H.** Embrión de 7 semanas que muestra la aparición del *septum secundum*, a la derecha del *septum primum*. **I, J.** Embrión de 8 semanas con el tabique interatrial totalmente formado y la superposición del *septum primum* y del *septum secundum*. a.d.c.a-v, almohadilla dorsal del canal atrioventricular; a.v.c.a-v, almohadilla ventral del canal atrioventricular; osa, orificio sinoatrial; v.c.i., vena cava inferior; v.c.s., vena cava superior; v.d.s.v., valva derecha del seno venoso; v.i.s.v., valva izquierda del seno venoso

Como consecuencia de todos estos cambios de los sistemas venosos tributarios, el cuerno izquierdo se queda sin venas importantes que desemboquen en él, recibiendo solo a las venas cardíacas, recientemente desarrolladas; la porción proximal de este cuerno izquierdo dará lugar al seno venoso coronario, que recibirá toda la circulación venosa coronaria y desembocará en la porción sinusal del atrio definitivo derecho a través del seno coronario (**Figura 22-14D y Cuadro 22-2**).

Si la valva derecha del seno venoso no se reabsorbe de manera adecuada durante el proceso de incorporación del seno venoso al atrio derecho y persiste parcialmente, puede dar lugar a una estructura que, a manera de red, se extiende desde el orificio de desembocadura de la vena cava superior al de la vena cava inferior, situación conocida como *red de Chiari*. La falta de reabsorción total de dicha valva derecha puede formar un seudotabique dentro del atrio derecho definitivo, situación conocida como ***"cor triatriatum" derecho***. Por otro lado, las alteraciones del desarrollo de las venas tributarias del seno venoso pueden dar lugar a múltiples variaciones anatómicas en la desembocadura de las venas definitivas, que si bien por sí solas no alteran la circulación, sí pueden dar lugar a confusiones en el diagnóstico en las cardiopatías complejas.

Vena pulmonar primitiva: atrio izquierdo definitivo

La vena pulmonar primitiva aparece en la etapa de pos-asa (días 26-28 ± 1) como una evaginación endotelial de la pared dorsal del atrio izquierdo (**Figuras 22-14B y 22-17**); hay autores que

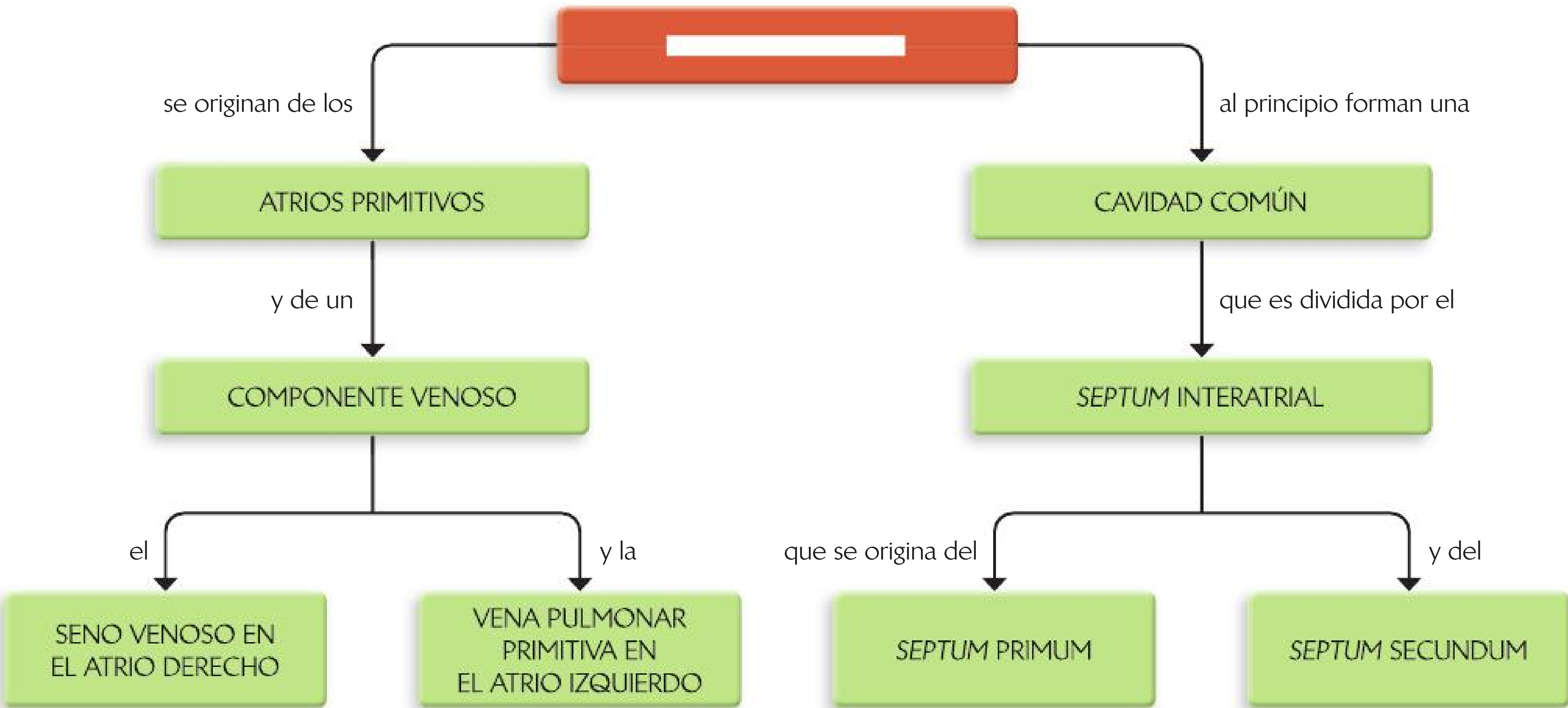


Figura 22-16. Diagrama del desarrollo de los atrios definitivos

Cuadro 22-2. Segmentos venosos de la unión venoatrial y su origen embrionario

Estructura anatómica	Estructuras vasculares embrionarias que participan
Vena cava superior	Vena cardinal común derecha + Vena cardinal anterior derecha
Vena cava inferior (porción suprahepática)	Vena vitelina derecha
Seno venoso coronario	Cuerno izquierdo del seno venoso
Vena ácigos	Vena cardinal posterior derecha
Venas pulmonares	Plexo venoso peripulmonar

consideran que la evaginación que forma la vena pulmonar primitiva no se origina de la pared dorsal del atrio izquierdo, sino que lo hace del seno venoso. Mientras esto ocurre, los pulmones están iniciando su desarrollo como una evaginación de la faringe primitiva, rodeados de un extenso plexo venoso pulmonar que drena al sistema de las venas cardinales y al plexo esplácnico (**Figura 22-17A,B**). En este momento no existe continuidad de la vena pulmonar primitiva con el plexo venoso pulmonar.

Poco más adelante (día 29 ± 1), la vena pulmonar primitiva contacta con el plexo pulmonar, canalizándose y estableciendo la conexión entre ambos sistemas (**Figura 22-17C,D**). Mientras esto ocurre, el plexo venoso pulmonar comienza a perder sus antiguas conexiones, manteniendo únicamente las de las pequeñas venas brónquicas. El plexo venoso pulmonar forma una rama pulmonar principal para cada pulmón, que a su vez se subdivide en dos ramas (**Figura 22-17E**). La vena pulmonar común y sus dos ramas son incorporadas paulatinamente a la pared dorsal del atrio izquierdo, de tal forma que se establece la conexión de las ramas pulmonares a través de cuatro orificios independientes (días 33-37 ± 1) (**Figura 22-17E,F y Cuadro 22-2**).

La incorporación de la vena pulmonar primitiva y sus dos ramas da origen a la porción sinusal del atrio izquierdo definitivo, mientras que el atrio primitivo izquierdo queda formando exclusivamente la orejuela del atrio izquierdo, muy pequeña y a la izquierda de las grandes arterias (**Figura 22-16**).

Los trastornos en el desarrollo o en la incorporación de la vena pulmonar primitiva al atrio izquierdo son frecuentes y pueden dar lugar a diferentes cardiopatías congénitas. Si la vena pulmonar primitiva no hace contacto con el plexo venoso peripulmonar, este puede mantener algunas de sus conexiones con las venas cardinales o con el plexo esplácnico, dando lugar a diferentes variedades de conexión venosa pulmonar anómala (**Figuras 22-18 y 22-19**) (**Conexión venosa pulmonar anómala**). Por otro lado, si la conexión de la vena pulmonar primitiva con el plexo peripulmonar es correcta, pero lo que falla es la incorporación de la vena pulmonar primitiva al atrio izquierdo definitivo, tendremos una cardiopatía conocida como *"cor triatriatum" izquierdo.*

! CONEXIÓN VENOSA PULMONAR ANÓMALA

Cardiopatía congénita cianógena caracterizada por la falta de conexión de todas o algunas de las venas pulmonares con el atrio izquierdo, pudiendo estas conectarse con el atrio derecho o con cualquier sistema venoso del tórax o del abdomen (**Figura 22-18**). Cuando son todas las venas pulmonares las que están conectadas erróneamente, se denomina ***conexión venosa pulmonar anómala total***, y es una situación muy grave para el niño; cuando son solo algunas de las venas pulmonares las que fallan en su conexión, se habla de conexión venosa pulmonar anómala parcial. Es una cardiopatía congénita relativamente rara, pero con una frecuencia mayor en la población mexicana que en otras poblaciones (1-2.5%). Es ligeramente más frecuente en los niños (1.5:1), con excepción de la variedad infradiafragmática, con marcado predominio masculino (3.5:1).

Se considera que este estado se debe a un error en la conexión de la vena pulmonar primitiva con el plexo venoso peripulmonar, el cual mantiene sus conexiones con el sistema de las venas cardinales. La o las venas anormalmente conectadas pueden desembocar en el atrio derecho, la vena cava superior, el seno coronario, la vena braquiocefálica (**Figura 22-19**) o en la vena cava inferior o cualquiera de sus tributarias.

Se trata de una cardiopatía "dependiente de ***ductus***" que produce sobrecarga de volumen de cavidades derechas, bajo gasto cardíaco, hipertensión pulmonar e hipoxemia tisular. La sobrecarga de volumen de cavidades derechas produce dilatación del atrio derecho, del ventrículo derecho y de la arteria pulmonar; las cavidades izquierdas suelen ser más pequeñas de lo normal.

Su pronóstico será malo si se deja a su evolución natural, ya que provoca la muerte del niño en las primeras semanas de vida posnatal, y más o menos bueno si se da tratamiento farmacológico oportunamente con prostaglandinas para mantener abierto el conducto arterioso, y si se hace la conexión quirúrgica de las venas pulmonares al atrio izquierdo.

Tabicación atrial: tabique interatrial definitivo

La tabicación atrial comienza en el período de pos-asa, cuando el segmento atrial ocupa una posición dorsocefálica al segmento ventricular. El primer esbozo de tabicación lo forma el *septum primum* (día 28 ± 1); este tabique está formado por una delgada capa miocárdica que se origina de la pared dorsocefálica del atrio común, justo entre el *ostium* sinoatrial y la vena pulmonar primitiva (**Figura 22-15A,B**). El *septum primum* tiene la forma de una creciente con sus extremos dirigidos hacia el canal atrioventricular, y se continúa sin línea de

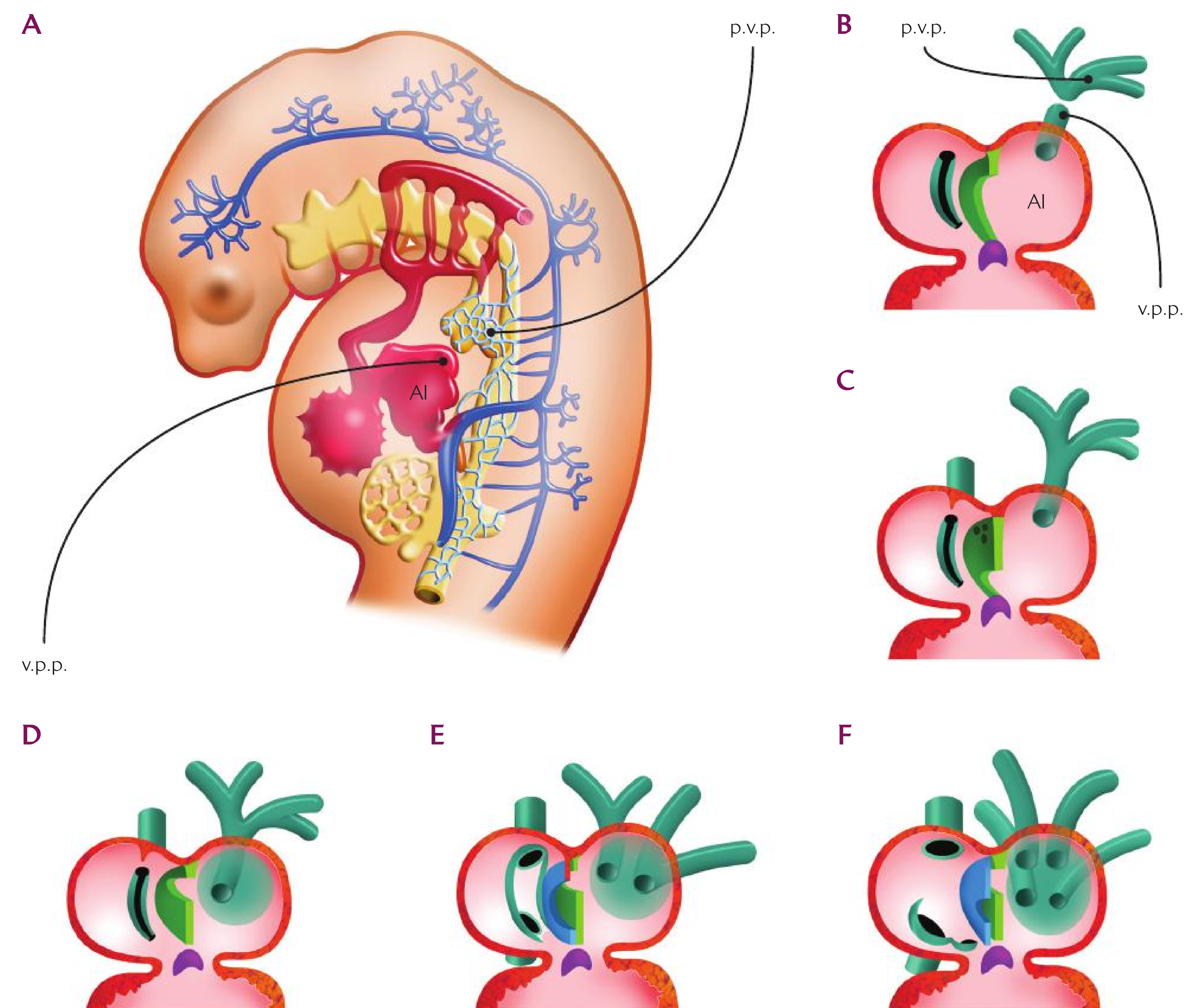


Figura 22-17. Esquemas de la incorporación de la vena pulmonar primitiva al atrio izquierdo. **A.** Vista izquierda de un embrión de 4.5 semanas que muestra el origen de la vena pulmonar primitiva y del esbozo broncopulmonar con su plexo venoso peripulmonar que desemboca a las venas cardinales anteriores y posteriores. **B-F.** Vista ventral del segmento atrial. **B.** Embrión de 5 semanas. **C.** Embrión de 5.5 semanas. **D.** Embrión de 6 semanas. **E.** Embrión de 7 semanas. **F.** Embrión de 8 semanas. AI, atrio izquierdo; p.v.p., plexo venoso peripulmonar; v.p.p., vena pulmonar primitiva

demarcación con las almohadillas dorsal y ventral del canal atrioventricular. El borde libre cóncavo del *septum primum* y las almohadillas dorsal y ventral del canal atrioventricular delimitan una amplia comunicación entre las mitades derecha e izquierda del atrio común, que se denomina *foramen primum* y que permite el paso de sangre de derecha a izquierda. El *septum primum* crece en dirección ventrocaudal produciendo una disminución progresiva del tamaño del *foramen primum* (**Figura 22-15C,D**), que finalmente se cierra al fusionarse el borde libre del *septum primum* con las almohadillas del canal atrioventricular (día 35 ± 1) (**Figura 22-15E,F**). Poco antes de que ocurra el cierre del *foramen primum*, en la región dorsal del *septum primum* aparecen varias zonas de muerte celular que dejan múltiples perforaciones que finalmente coalescen, constituyendo un orificio único denominado *foramen secundum* (días 31-35 ± 1) (**Figura 22-15C-F**); este nuevo foramen asegura el paso de sangre de derecha a izquierda cuando se cierra el *foramen primum*.

A la derecha del *septum primum* se desarrolla un segundo tabique: el *septum secundum* (día 37 ± 1); este se forma en la pared dorsal del atrio, entre el *septum primum* y la valva izquierda del seno venoso, y también tiene la forma de una creciente con sus extremos dirigidos hacia la desembocadura de la futura vena cava inferior (**Figura 22-15G,H**). Este tabique crece fundamentalmente por sus extremos, avanzando poco por su borde libre. Los extremos del *septum secundum* finalmente se encuentran y fusionan (día 43 ± 1) en la región vecina a la desembocadura de la vena cava inferior, dejando desprovista de *septum secundum* a la parte central, justo por debajo del *foramen secundum* (**Figuras 22-15I,J y 22-16**). Esta porción central se denomina *orificio* o *fosa oval*, con un piso o suelo constituido por el *septum primum*, y un anillo o limbo formado por el *septum secundum*.

La característica disposición del *foramen secundum* y de la fosa oval, a diferentes niveles del *septum primum* y del *septum secundum*, respectivamente, permite el paso de sangre de

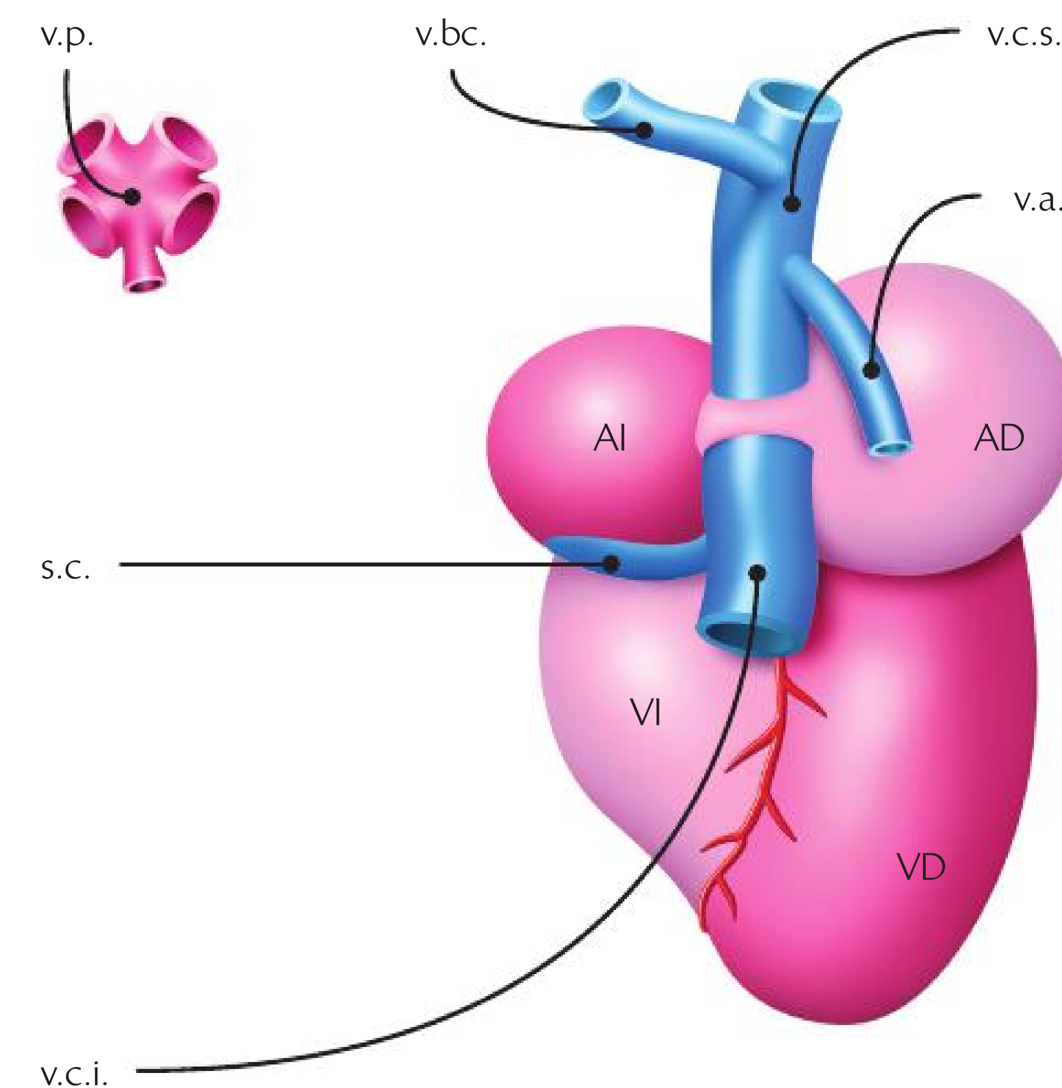


Figura 22-18. Conexión venosa pulmonar anómala total. Esquema representativo de una vista posterior del corazón con falta de conexión de las venas pulmonares al atrio izquierdo. Dichas venas pulmonares pueden conectarse a cualquiera de los sistemas venosos embrionarios que desembocan al atrio derecho, e incluso directamente a este atrio. AD, atrio derecho; AI, atrio izquierdo; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo; s.c., seno coronario; v.a., vena ácigos; v.b.c., vena braquiocefálica; v.c.i., vena cava inferior; v.c.s., vena cava superior; v.p., venas pulmonares

derecha a izquierda en el espacio comprendido entre ellos, e impide el paso de sangre de izquierda a derecha por la acción valvular que desempeña el *septum primum*. Resulta indispensable esta comunicación entre los atrios durante toda la vida embrionaria y fetal, pero al nacimiento, con el inicio de la circulación pulmonar, ocurre el cierre fisiológico de esta comunicación, terminando el paso de sangre de derecha a izquierda; la función valvular del *septum primum* impide también el paso de sangre de izquierda a derecha. El cierre anatómico de esta comunicación normalmente ocurre durante los seis primeros meses de la vida, aunque en aproximadamente el 25% de los individuos normales permanece permeable durante toda la vida.

El desarrollo anómalo del *septum primum*, el *septum secundum* o de ambos, puede dar lugar a una comunicación anormal entre los atrios, cardiopatía congénita muy frecuente (**Comunicación interatrial**).

! COMUNICACIÓN INTERATRIAL

Cardiopatía congénita acianógena caracterizada por un defecto del tabique interatrial que produce un cortocircuito arteriovenoso, con paso anómalo de sangre del atrio izquierdo al derecho (**Figura 22-20A**); ocasiona sobrecarga de volumen de las cavidades derechas del corazón, y en muy raros casos puede llegar a provocar hipertensión pulmonar. Se puede encontrar como defecto único o asociado con otras cardiopatías congénitas o síndromes malformativos. Es una de las tres cardiopatías

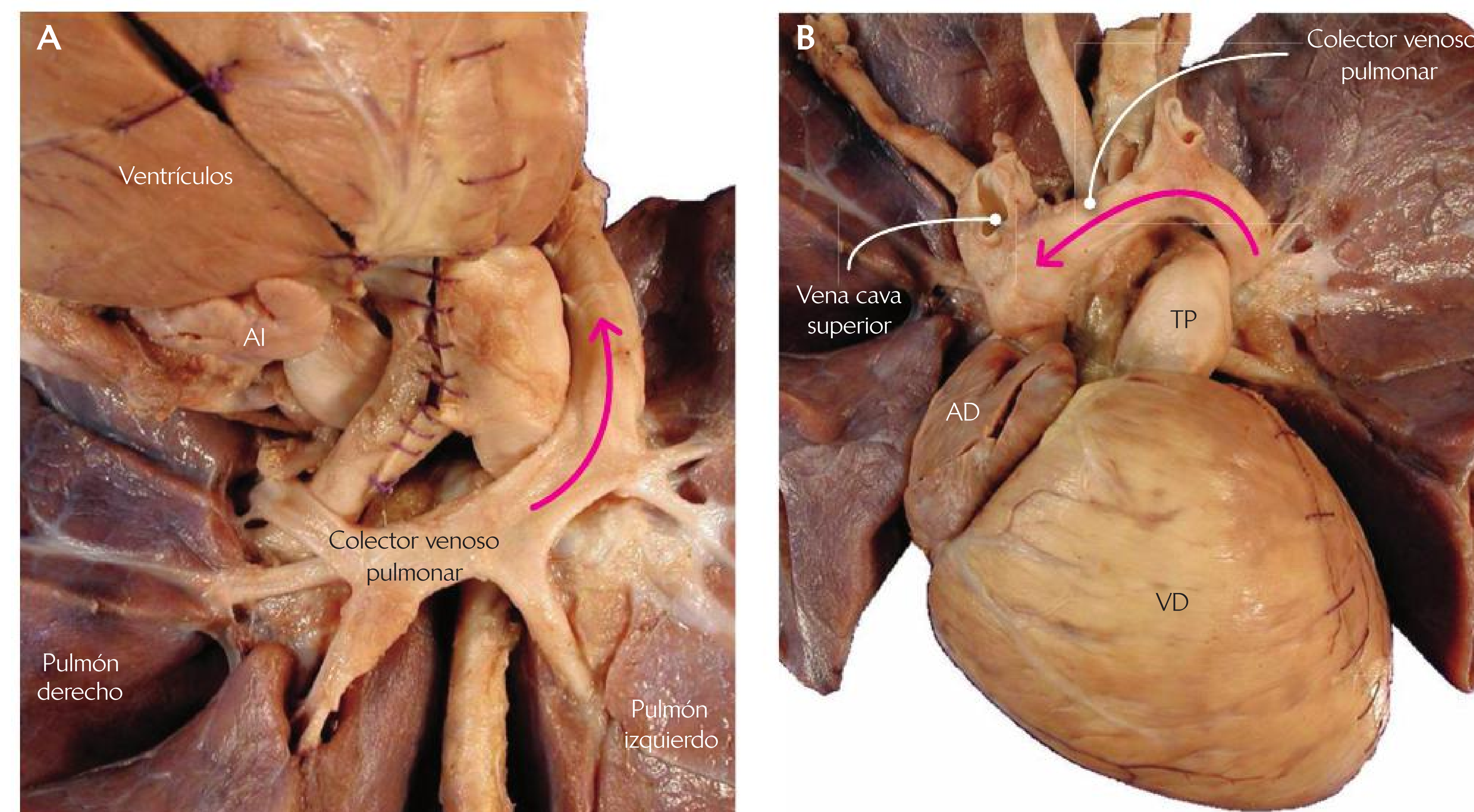


Figura 22-19. Corazón humano con conexión venosa pulmonar anómala total a la vena braquiocefálica. **A.** Vista anterior de los pulmones que muestra como las venas del pulmón derecho y del pulmón izquierdo no están conectadas al atrio izquierdo, sino que confluyen a un mismo colector venoso pulmonar que se dirige de derecha a izquierda y asciende por el lado izquierdo del atrio izquierdo y del tronco pulmonar; los ventrículos del corazón han sido desplazados hacia arriba. **B.** Vista anterior del bloque cardiopulmonar. Obsérvese la emergencia del colector venoso pulmonar visto en "A", como pasa a la izquierda del tronco pulmonar continuándose con la vena braquiocefálica, la cual desemboca finalmente a la vena cava superior, a la que llega por lo tanto toda la circulación venosa pulmonar. AD, atrio derecho; AI, atrio izquierdo; TP, tronco pulmonar; VD, ventrículo derecho

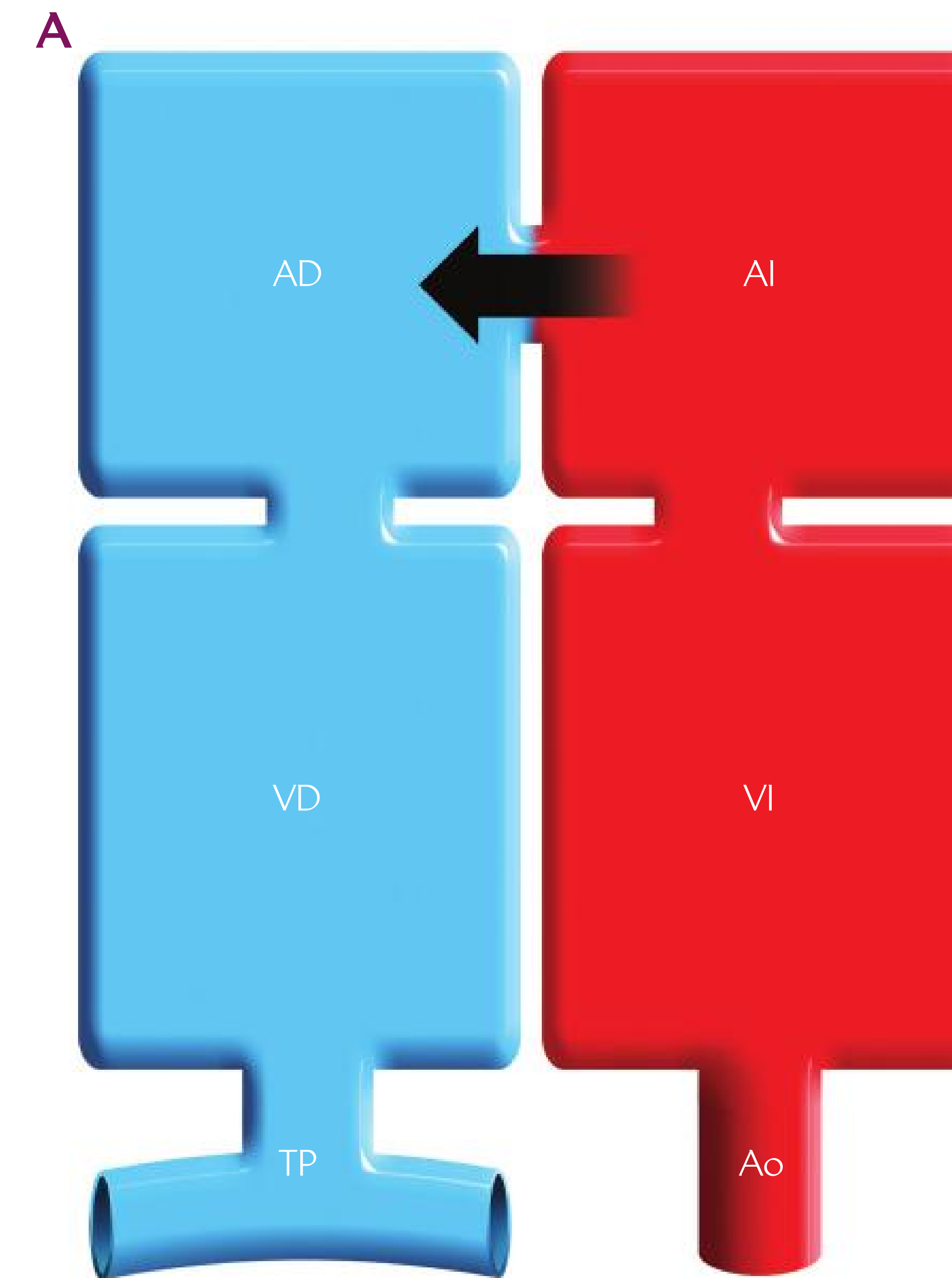
congénitas más frecuentes en todo el mundo; en México constituye el 8-15% de los casos entre las cardiopatías congénitas.

Cuando el niño nace, aún presenta la comunicación interatrial fisiológica que tiene durante la vida fetal (más adelante **Circulación fetoplacentaria**). Al iniciar la función pulmonar, aumenta el flujo sanguíneo a los pulmones, lo que incrementa el retorno venoso al atrio izquierdo y cierra fisiológicamente dicha comunicación, para ocluirse anatómicamente en el transcurso de los primeros meses de la vida posnatal. En aproximadamente el 25% de la población general, este cierre anatómico no llega a ocurrir, situación conocida como *foramen oval permeable*, pero que no representa peligro alguno para los afectados.

La comunicación interatrial se considera un defecto en el desarrollo del tabique interatrial, sea por un fallo del *septum primum*, del *septum secundum* o de las almohadillas endocárdicas dorsal y ventral del canal atrioventricular.

El defecto puede estar ubicado en cualquier sitio del tabique interatrial, y puede ser pequeño o muy grande, e incluso faltar totalmente, y esta última situación recibe el nombre de *atrio común*. Debido al cortocircuito a nivel atrial, a largo plazo y dependiendo de su tamaño, hay dilatación de atrio derecho, ventrículo derecho y tronco pulmonar (**Figura 22-20B**).

El pronóstico suele ser bueno, aunque se deje a su evolución natural, ya que afecta poco el desarrollo del niño y rara vez provoca daño pulmonar, pero es excelente si se cierra el defecto mediante cateterismo intervencionista o cirugía.



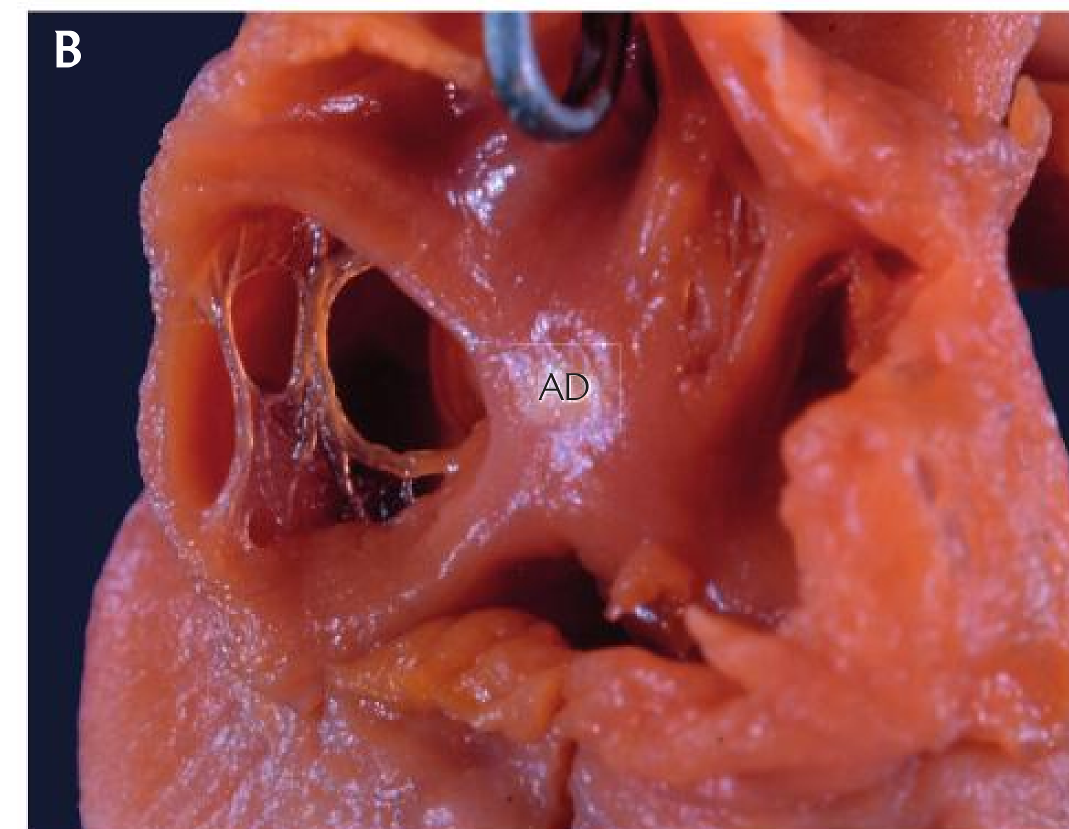


Figura 22-20. Comunicación interatrial. **A.** Representación esquemática de las cavidades cardíacas. La *flecha* indica el cortocircuito izquierda-derecha que existe en esta cardiopatía congénita. **B.** Corazón humano con comunicación interatrial de tipo fosa oval con válvula fenestrada; nótense las múltiples perforaciones del piso de la fosa oval. AD, atrio derecho; AI, atrio izquierdo; Ao, aorta; TP, tronco pulmonar; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo

UNIÓN ATRIOVENTRICULAR

La unión entre los segmentos atrial y ventricular se realiza a través del canal atrioventricular, que da origen al tabique atrioventricular y participa en el desarrollo de las valvas atrioventriculares y los tabiques atrial y ventricular.

Canal atrioventricular

El canal atrioventricular une a los atrios con el ventrículo primitivo. En su interior se forman las almohadillas o cojines endocárdicos, que se continúan con el *septum primum* interatrial y el tabique interventricular primitivo. Cuando se fusionan las almohadillas, dividen el canal atrioventricular en dos orificios en los que se formarán las valvas tricúspide y mitral (**Figura 22-21**).

El canal atrioventricular aparece en la etapa de asa (día 22 ± 1), uniendo el asa bulboventricular con los atrios; tiene forma ovoidea, con un orificio único y su eje mayor orientado en dirección cefalocaudal (**Figura 22-22A**). Externamente muestra dos surcos denominados *surcos atrioventriculares derecho* e *izquierdo*, que internamente se corresponden con unas crestas.

En la etapa de pos-asa (día 28 ± 1), el desarrollo del asa bulboventricular y la expansión de los atrios en dirección cefálica cambian la orientación del canal atrioventricular a dorsoventral, con los atrios en situación dorsal y el ventrículo primitivo en posición ventral (**Figura 22-22B,C**). En el interior del canal atrioventricular, en sus bordes ventrosuperior y dorsoinferior, aparecen dos grandes masas de **tejido mesenquimatoso**, las **almohadillas** o **cojines endocárdicos** del canal atrioventricular (día 28 ± 1) (**Figuras 22-23B,C, 22-24A-C y 22-25A,B**). Estas almohadillas endocárdicas, vistas desde su aspecto ventricular, tienen una forma más o menos cuadrilátera (**Figuras 22-24B y 22-25B**), continuándose sin línea de demarcación con los incipientes tabiques atrial y ventricular

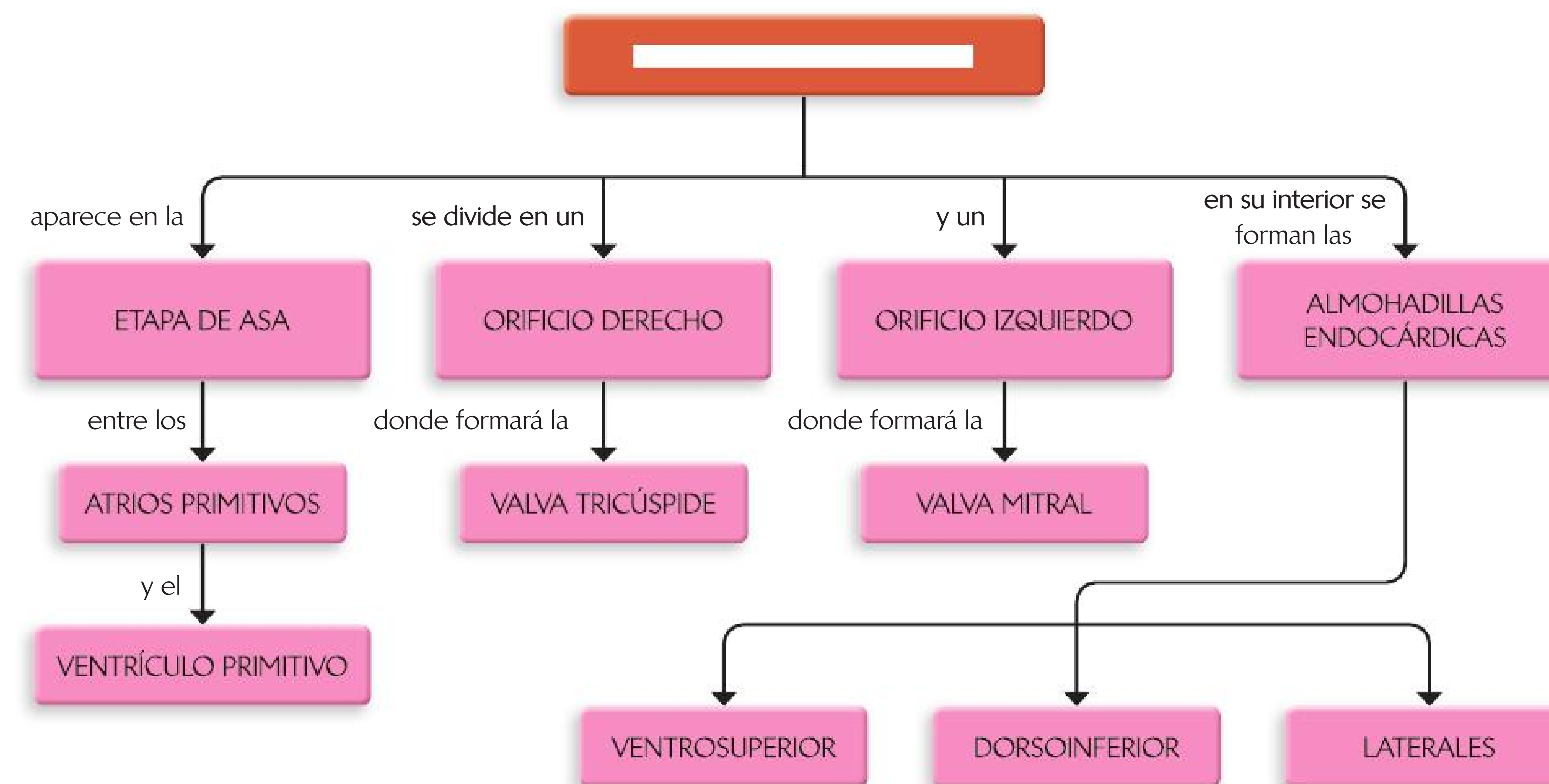
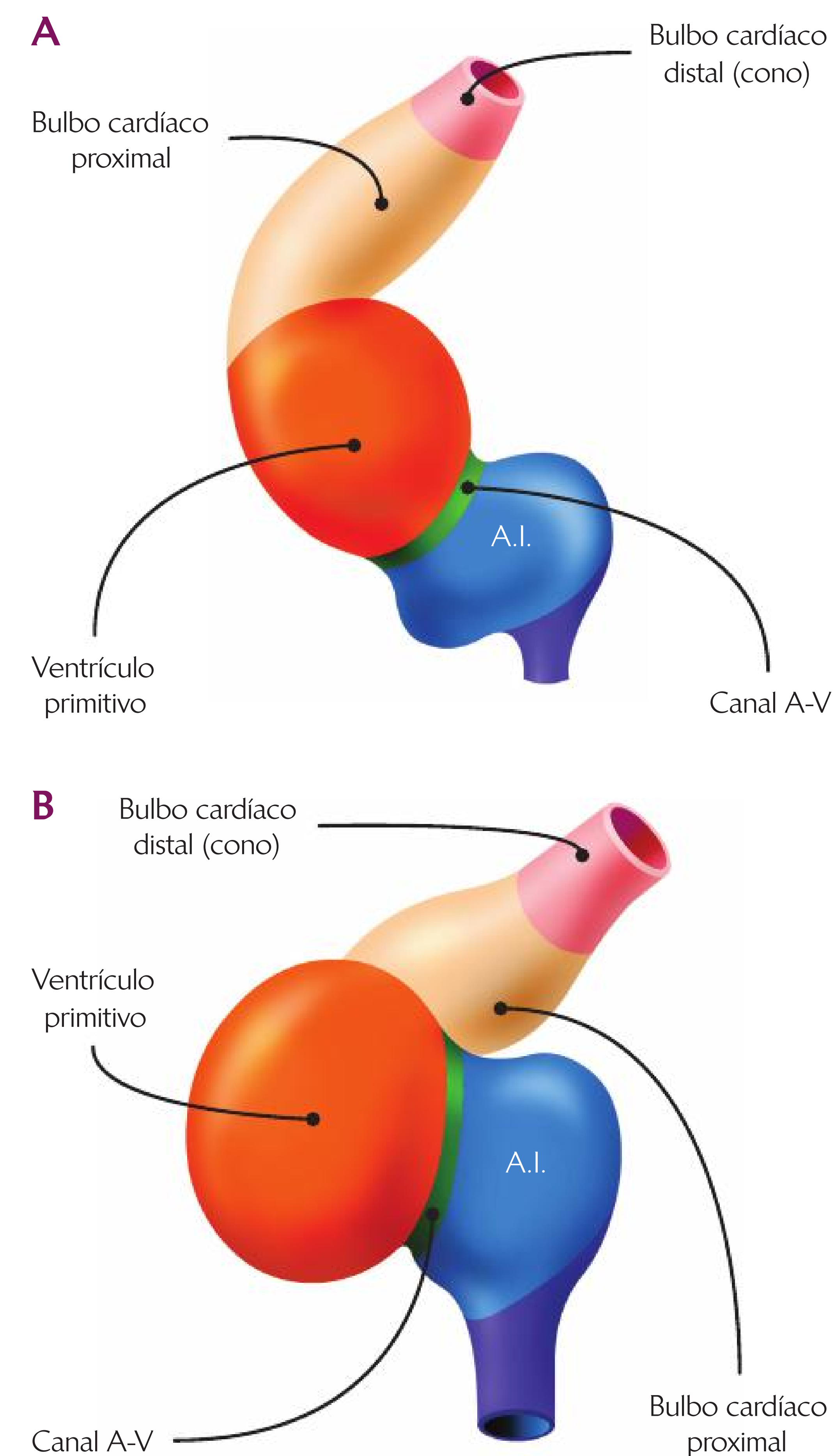


Figura 22-21. Diagrama del desarrollo del canal atrioventricular

(**Figuras 22-24A y 22-25A**). El mecanismo por el que se origina el mesénquima de las almohadillas es el mismo que el de las crestas conales y troncales. El miocardio induce a parte de las células endoteliales a sufrir una transformación, diferenciándose a células mesenquimatosas, que se desprenden e invaden la gelatina cardíaca. El miocardio secreta los "adherones", que son un conjunto de glucoproteínas que inducen al endocardio a responder perdiendo moléculas de adhesión celular (N-CAM, *cell adhesión molecules*), por lo que parte de sus células se desprenden y expresan los genes para su diferenciación a célula mesenquimatosa.

Las almohadillas endocárdicas crecen progresivamente hacia la luz del canal aproximándose entre sí, y aunque aún no se encuentran fusionadas, dividen al canal en un orificio derecho y otro izquierdo (**Figuras 22-23B,C, 22-24B,C y 22-25B**). El extremo atrial de ambas almohadillas se continúa con los extremos del *septum primum* atrial, delimitando el *foramen*



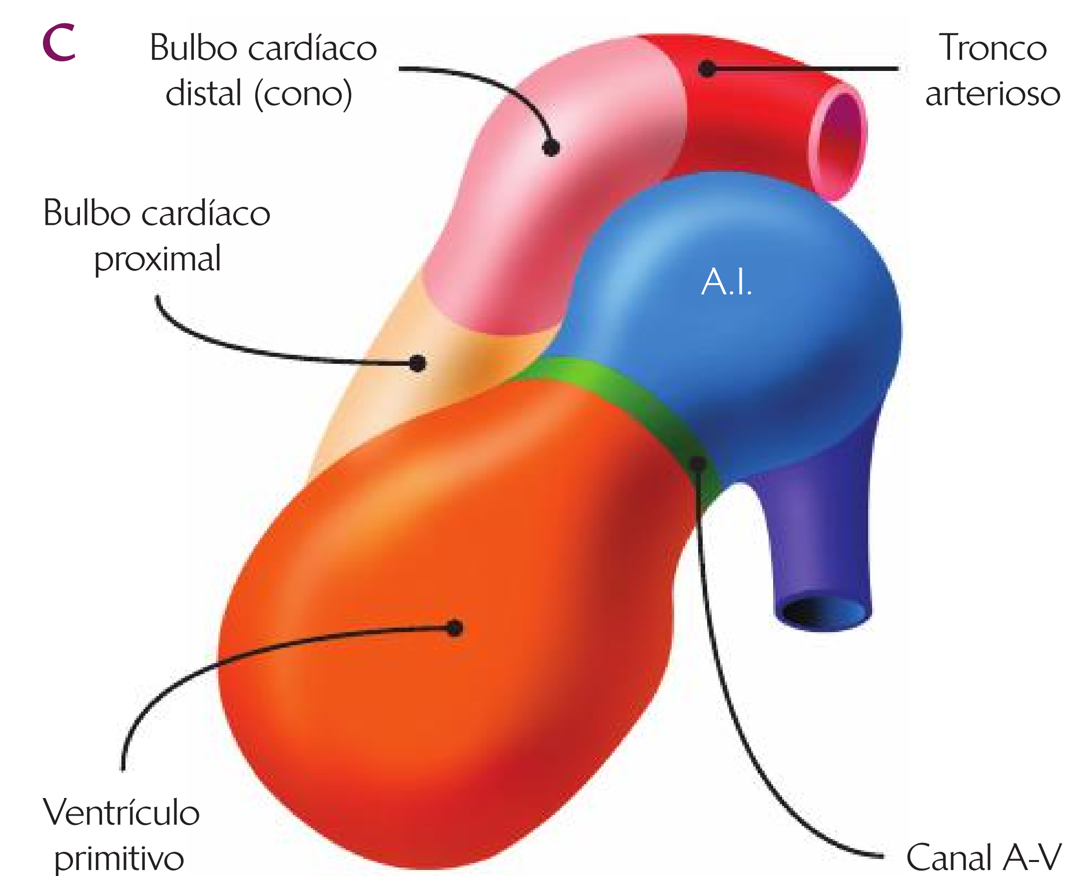


Figura 22-22. Esquemas del desarrollo del canal atrioventricular. Vista izquierda. **A.** Embrión en etapa de asa día 22 ± 1. **B, C.** Embriones en etapa de pos-asa días 26 a 28 ± 1. A.I., atrio izquierdo

primum. El extremo ventricular de la almohadilla dorsoinferior se continúa con el extremo dorsal del tabique interventricular primitivo, mientras que el de la almohadilla ventrosuperior lo hace con el extremo ventral, adosándose al extremo ventricular de la cresta sinistroventral del cono (**Figura 22-24A,B**); además, la almohadilla ventrosuperior comienza a sufrir un proceso de remodelación, adelgazándose y acanalándose, con su concavidad dirigida hacia la izquierda (**Figura 22-23D**).

Un poco más adelante (día 33 ± 1), las almohadillas dorsoinferior y ventrosuperior del canal atrioventricular comienzan su fusión por su extremo atrial, progresando en dirección a los ventrículos (**Figura 22-24D-F**). Dicha fusión coincide con el cierre del *ostium primum* a nivel atrial, e incluso muchos autores consideran que el cierre del *ostium primum* se debe al tejido de las almohadillas del canal atrioventricular, más que a un crecimiento activo del *septum primum*. Lateralmente, las

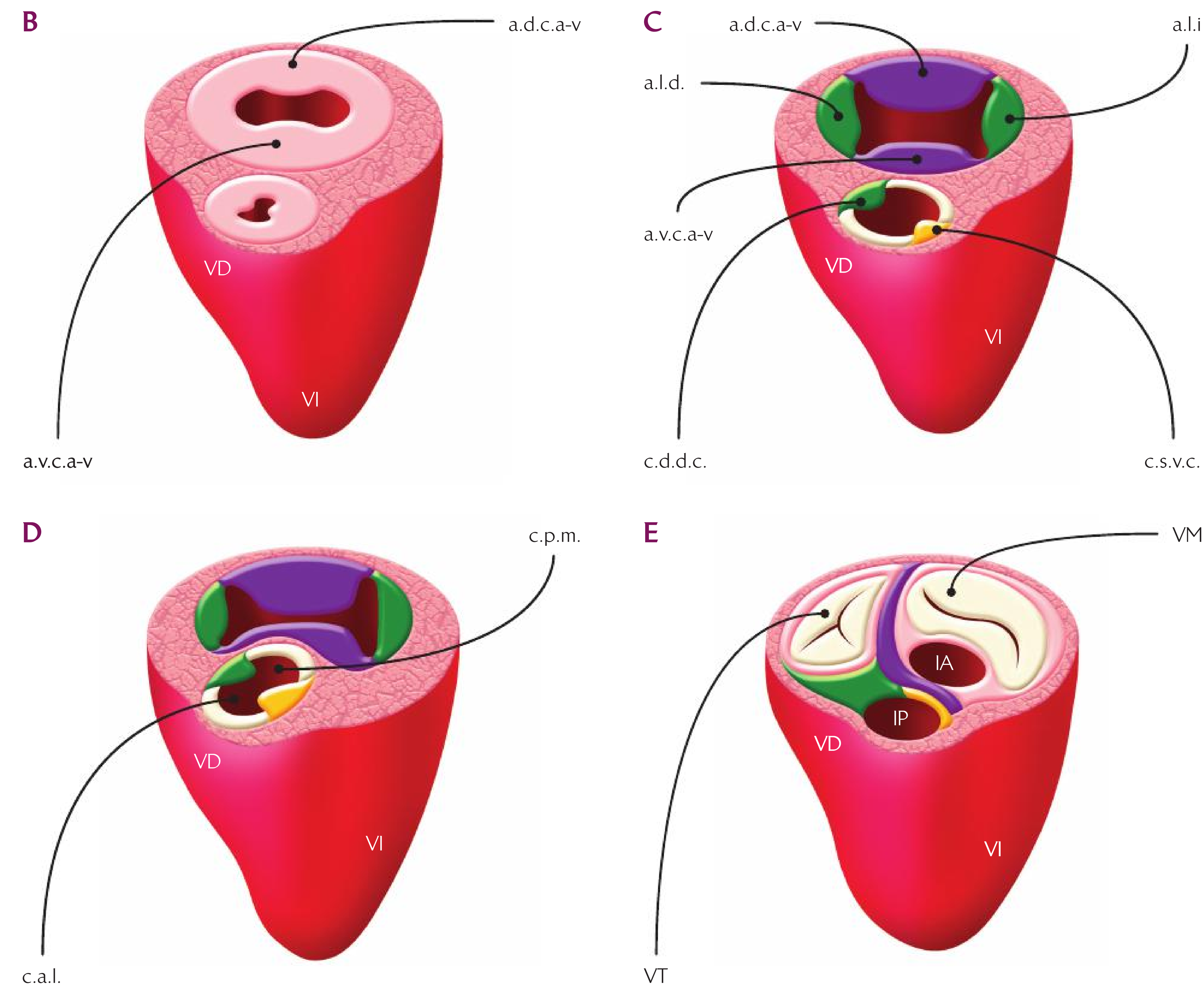


Figura 22-23. Esquemas de la división del canal atrioventricular. Vista ventral de corte transversal a nivel del canal atrioventricular y del cono. **A.** Embrión de 26 ± 1 días. **B.** Embrión de 28 ± 1 días que muestra la aparición de las almohadillas dorsal y ventral del canal atrioventricular. **C.** Embrión de 30 ± 1 días que ilustra la aparición de las almohadillas laterales derecha e izquierda. **D.** Embrión de 33 ± 1 días que muestra el inicio del proceso de fusión de las almohadillas dorsal y ventral del canal atrioventricular, y el de las crestas conales. **E.** En el interior del orificio atrioventricular derecho se observa la valva tricúspide, y en el orificio izquierdo la valva mitral, totalmente separadas por el tabique. VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo; VM, valva mitral; VT, valva tricúspide; a.d.c.a-v., almohadilla dorsal del canal atrioventricular; a.l.d., almohadilla lateral derecha del canal atrioventricular; a.l.i., almohadilla lateral izquierda del canal atrioventricular; a.v.c.a-v., almohadilla ventral del canal atrioventricular; c.a.l., cono anterolateral; c.d.d.c., cresta dextrodorsal del cono; c.p.m., cono posteromedial; c.s.v.c., cresta sinistroventral del cono

almohadillas endocárdicas desarrollan unas protuberancias denominadas ***tubérculos derecho e izquierdo*** (**Figura 22-24F**). Una vez que las almohadillas endocárdicas han terminado su fusión, se borra toda línea de demarcación entre ellas, impidiendo su identificación en las etapas posteriores (**Figuras 22-24G,H y 22-25D**). Mientras esto está ocurriendo, el cono es incorporado al segmento ventricular (más adelante), alojándose el cono posteromedial en la canaladura formada en la almohadilla ventrosuperior, y adquiriendo el ventrículo izquierdo su vía de salida (**Figura 22-23D,E**).

La almohadilla dorsoinferior se curvea hacia la derecha, de tal forma que su tubérculo derecho queda a un nivel más bajo que el izquierdo (**Figuras 22-24F y 22-25C**); del primero se originará la valva septal de la tricúspide y del segundo parte de la valva aórtica de la mitral (**Figura 22-24I**). Esta diferencia de nivel entre ambos tubérculos determina la existencia de un nivel diferente en la inserción de la valva septal de la tricúspide y de la valva aórtica de la mitral y, a la vez, la existencia de una porción septal que separa al atrio derecho del ventrículo izquierdo y que es conocida como ***tabique atrioventricular***.

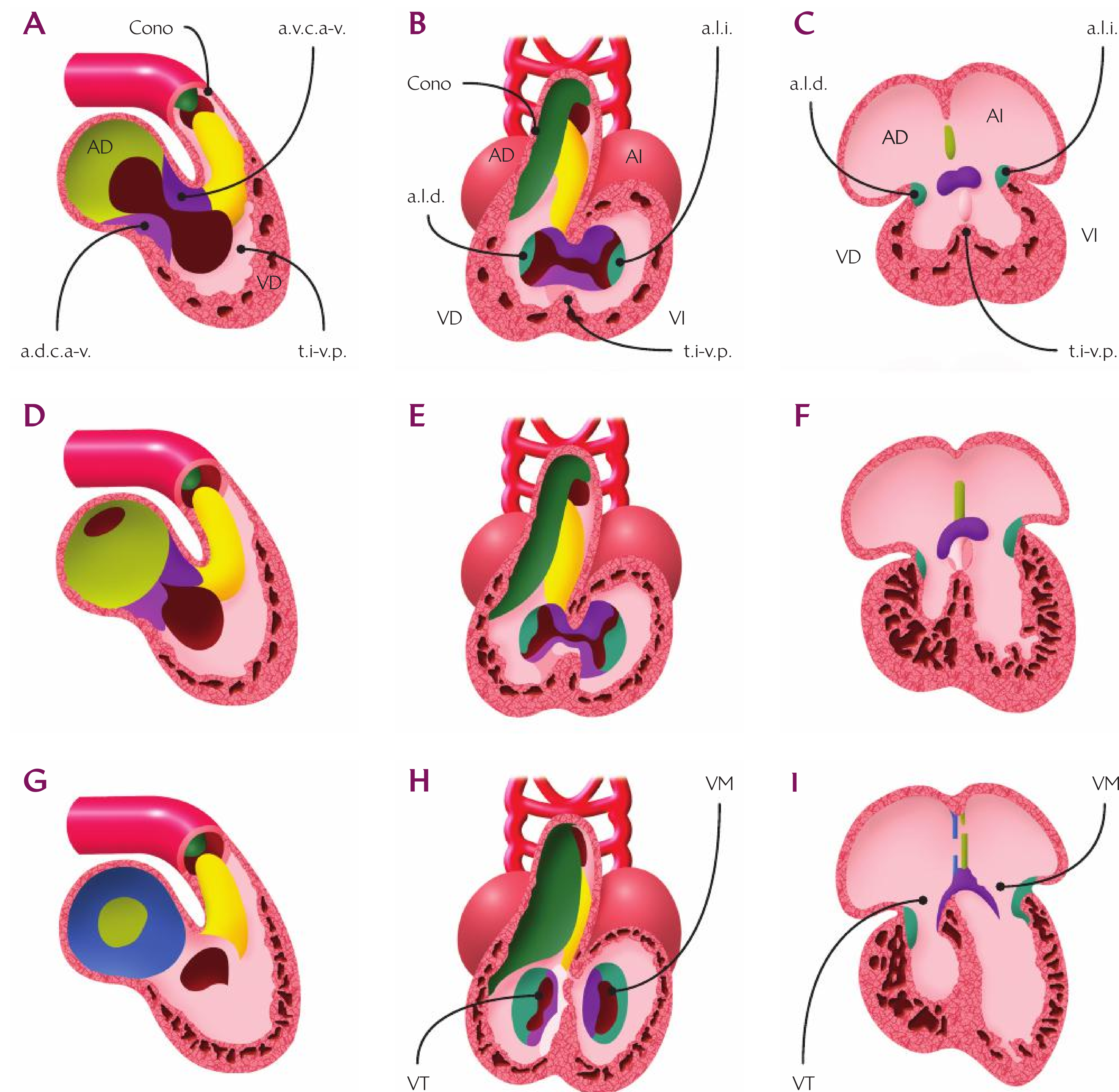


Figura 22-24. Esquemas de la división del canal atrioventricular. **A, D, G.** Vista derecha. **B, E, H.** Vista apical ventricular. **C, F, I.** Vista ventral "cuatro cámaras". **A, B, C.** Embrión de 30 ± 1 días que muestra las almohadillas del canal atrioventricular en diferentes proyecciones. **D, E, F.** Embrión de 33 ± 1 días que ilustra el inicio de la fusión de las almohadillas del canal atrioventricular; nótese en "F" la inclinación que experimentan las almohadillas fusionadas, dejando su borde derecho a un nivel más bajo que el izquierdo. **G, H, I.** Ha concluido la fusión de las almohadillas del canal atrioventricular, separando anatómicamente a las valvas mitral y tricuspídea. AD, atrio derecho; AI, atrio izquierdo; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo; VM, valva mitral; VT, valva tricúspide; a.d.c.a-v., almohadilla dorsal del canal atrioventricular; a.l.d., almohadilla lateral derecha del canal atrioventricular; a.l.i., almohadilla lateral izquierda del canal atrioventricular; a.v.c.a-v., almohadilla ventral del canal atrioventricular; t.i-v.p., tabique interventricular primitivo

Finalmente, las almohadillas del canal atrioventricular terminan su fusión (día 37 ± 1), borrándose toda línea de demarcación entre ellas y dividiendo el canal atrioventricular en un orificio derecho, donde se desarrollará la valva tricúspide, y un orificio izquierdo, donde se formará la valva mitral (**Figuras 22-23 a 22-25**).

Al mismo tiempo que ocurre la división del canal atrioventricular, en sus paredes laterales aparecen dos protuberancias de tejido mesenquimatoso denominadas ***almohadillas laterales derecha e izquierda*** (**Figuras 22-23C,D y 22-24B,C**). Estas son más pequeñas que las almohadillas ventrosuperior y dorsoinferior, y van a intervenir en el desarrollo de los velos valvulares laterales de las valvas atrioventriculares (**Figuras 22-23 y 22-24**).

Valvas atrioventriculares

Los anillos y velos valvulares de las valvas atrioventriculares se forman del tejido de las almohadillas del canal atrioventricular (**Figura 22-21**).

Los anillos valvulares atrioventriculares y parte de los velos valvulares **derivan del tejido de las almohadillas que rodea** a cada uno de los orificios atrioventriculares: el anillo atrioventricular derecho (tricúspide) se forma a partir de las almohadillas lateral derecha y dorsoinferior del canal atrioventricular, y por la cresta dextrodorsal del cono, mientras que el anillo atrioventricular izquierdo (mitral) lo hace a partir de las almohadillas lateral izquierda, dorsoinferior y ventrosuperior del canal atrioventricular (**Figuras 22-23, 22-24 y 22-26**).

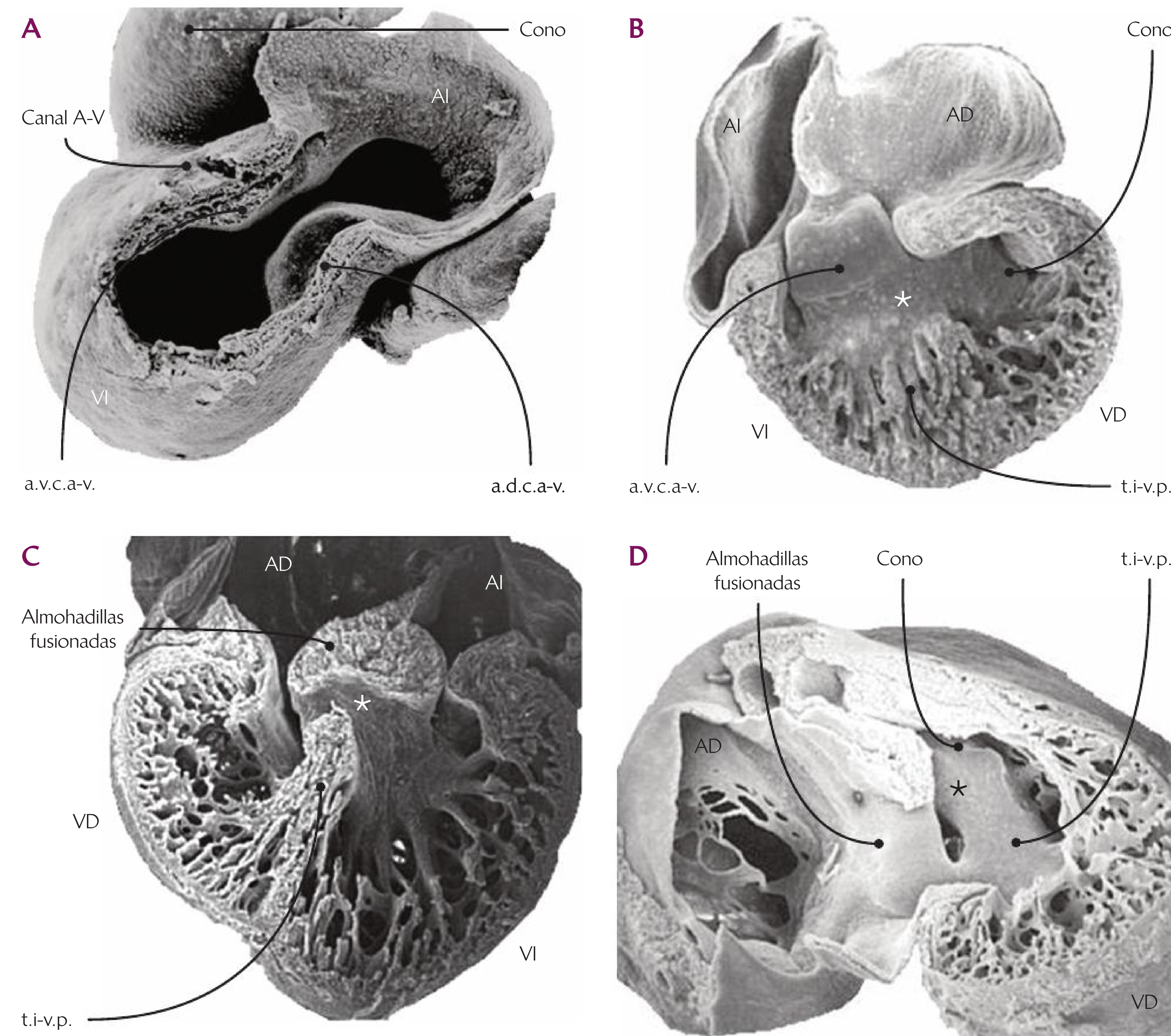


Figura 22-25. Fotomicrografías electrónicas de barrido de corazones de embriones de pollo durante el proceso de división del canal atrioventricular. **A.** Vista lateral de la disección de las cavidades izquierdas cuando están iniciando su desarrollo las almohadillas dorsal y ventral del canal atrioventricular. **B.** Corte "cuatro cámaras", mitad ventral de la misma edad que "A", mostrando la almohadilla ventral del canal atrioventricular, el *septum primum* interatrial y el tabique interventricular primitivo. **C.** Corte "cuatro cámaras", mitad dorsal, cuando ya se han fusionado las almohadillas dorsal y ventral del canal atrioventricular; ya se ha cerrado el *ostium primum* y la comunicación interventricular embrionaria es muy pequeña. **D.** Vista sagital derecha de un corazón de la misma edad que "C", mostrando a las almohadillas dorsal y ventral del canal atrioventricular fusionadas y su relación con los tabiques interatrial e interventricular. AD, atrio derecho; AI, atrio izquierdo; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo; a.d.c.a-v., almohadilla dorsal del canal atrioventricular; a.v.c.a-v., almohadilla ventral del canal atrioventricular; t.i-v.p., tabique interventricular primitivo

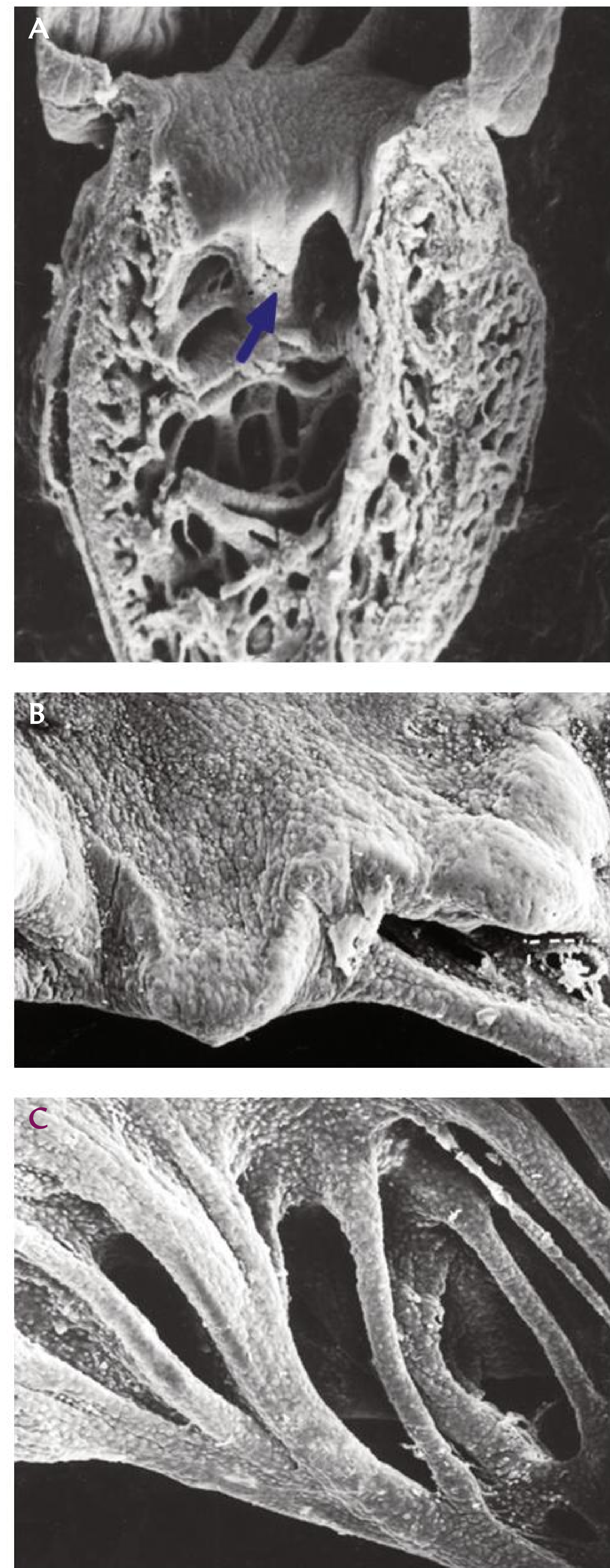


Figura 22-26. Fotomicrografías electrónicas de barrido de corazones de embriones de pollo durante la formación de la valva mitral. **A.** Pared lateral de las cavidades izquierdas, que muestra el comienzo de la formación del velo mural de la mitral; nótese la presencia de un grueso músculo papilar (*flecha*) y que aún no se observan cuerdas tendinosas. **B.** Aparecen zonas de muerte celular en la parte ventricular del futuro velo valvular, comenzando a formarse las cuerdas tendinosas. **C.** Cuerdas tendinosas totalmente formadas

El aparato musculotendinoso se origina, fundamentalmente, del miocardio ventricular, como consecuencia del proceso de "diverticulización y socavamiento" que este sufre durante el desarrollo de las bolsas trabeculadas ventriculares (**Figuras 22-24F,I y 22-26**). Estos procesos avanzan en dirección caudocefálica, permitiendo la liberación de un "manguito o faldón miocárdico". Las porciones cefálicas de este manguito miocárdico son liberadas totalmente del miocardio circundante constituyendo, conjuntamente con el tejido de las almohadillas que rodea a los orificios atrioventriculares, las cuerdas tendíneas. Las porciones caudales permanecen unidas al miocardio en una gran extensión, formando los músculos papilares (**Figura 22-26**).

La falla en el desarrollo del canal atrioventricular o en la formación de las valvas atrioventriculares origina diferentes defectos del corazón, los cuales pueden afectar a la valva tricúspide, la mitral o ambas. Si las almohadillas endocárdicas dorsal y ventral del canal atrioventricular no se forman en medio del canal atrioventricular, sino que son desplazadas hacia uno u otro lado, pueden causar la estenosis de alguna de las valvas, y si el desplazamiento es muy importante, pueden provocar que alguna de las valvas quede cerrada y no permita comunicación entre el atrio y su ventrículo respectivo; si el desplazamiento es a la derecha, causará una atresia tricuspídea (**Figura 22-27**), mientras que si lo hace hacia la izquierda provocará una atresia mitral. En la situación extrema en la que dichas almohadillas no se desarrollen en absoluto, el canal atrioventricular no se dividirá en dos orificios y dará lugar a un defecto conocido como *canal atrioventricular común completo* (**Figura 22-28**) (**Defectos del canal atrioventricular**).

! DEFECTOS DEL CANAL ATRIOVENTRICULAR

Atresia tricuspídea

Es una cardiopatía congénita cianógena caracterizada por la falta de comunicación directa entre el atrio derecho y el ventrículo derecho, debido a la ausencia o imperforación de la válvula tricúspide (**Figura 22-27**). Representa alrededor del 1-2% entre todas las cardiopatías congénitas (± 1 de cada 10 000 recién nacidos vivos) y es ligeramente más frecuente en el sexo masculino. Alrededor del 40% de los pacientes fallecen durante el primer año de vida y solo el 20% sobreviven hasta la edad adulta.

Como consecuencia de la obstrucción al paso de sangre del atrio al ventrículo derecho, aquel suele estar aumentado de tamaño e hipertrófico, y el ventrículo derecho es pequeño. A nivel del tabique interatrial se presenta una comunicación interatrial o un foramen oval permeable, lo cual permite un cortocircuito derecha izquierda (venoarterial), por lo que el atrio y el ventrículo izquierdos suelen estar aumentados de tamaño e hipertróficos (**Figura 22-27**). Es casi obligada la presencia de una comunicación interventricular, de tamaño variable, que permite el paso de sangre del ventrículo izquierdo al ventrículo derecho y de este a la arteria pulmonar (**Figura 22-27D,E**). Lo más frecuente es que el ventrículo derecho dé origen a la arteria pulmonar y el ventrículo izquierdo a la aorta, aunque hay casos en los que puede estar invertido el origen de las grandes arterias (atresia tricuspídea más transposición de grandes arterias).

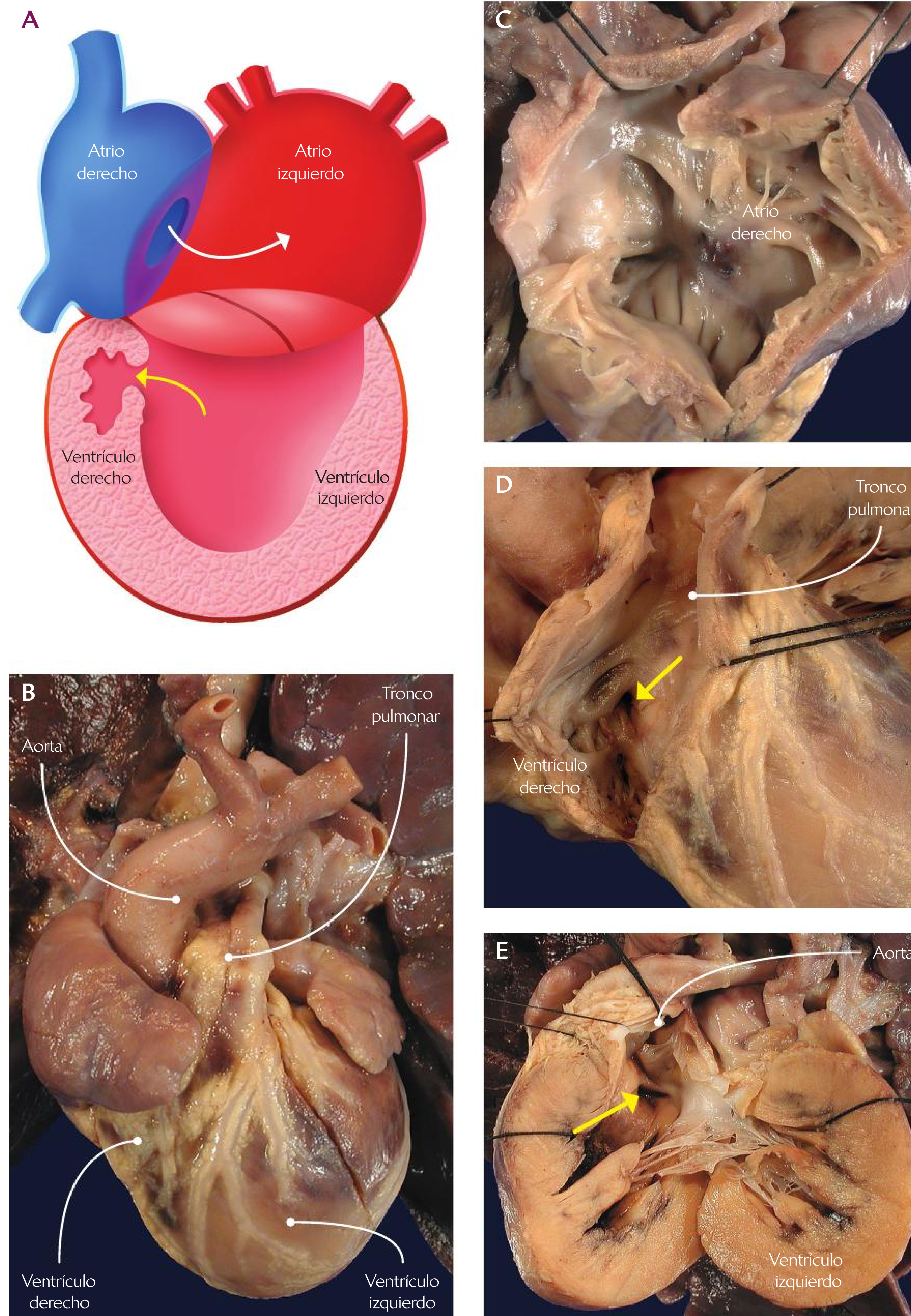


Figura 22-27. Atresia tricuspídea. **A.** Esquema de la vista ventral de esta cardiopatía que muestra la ausencia de conexión del atrio derecho con el ventrículo derecho, la comunicación interatrial y la comunicación interventricular que permite el paso de la sangre del ventrículo izquierdo al ventrículo derecho. **B-E.** Corazones humanos con esta alteración. **B.** Aspecto externo del corazón, vista anterior. **C.** Disección del atrio derecho que permite ver el piso cerrado de esta cavidad. **D.** Disección del ventrículo derecho, vista anterior, que muestra una cavidad muy pequeña de la cual emerge el tronco pulmonar y al fondo una pequeña comunicación interventricular (*flecha*). **E.** Disección del ventrículo izquierdo, que hace posible ver el origen de la aorta y la comunicación interventricular

Se considera que la atresia tricuspídea se debe a un problema en el desarrollo del orificio atrioventricular derecho con fusión anómala de las almohadillas dorsal, ventral y lateral derecha del canal atrioventricular o a una deficiencia en el proceso de formación de los velos valvulares de la tricúspide.

El pronóstico es malo si se deja a su evolución natural, ya que el conducto arterioso y la fosa oval se cerrarán después del nacimiento y la comunicación interventricular se irá cerrando paulatinamente, lo que restringe el paso de sangre a los pulmones para la oxigenación. En la actualidad existen varios procedimientos quirúrgicos paliativos o correctivos para esta cardiopatía, tal como la derivación cavopulmonar o la cirugía de Fontan.

Canal atrioventricular común completo

Es una cardiopatía congénita cianógena caracterizada por la alteración de la unidad morfológica básica atrioventricular, con ausencia del tabique atrioventricular, valva única atrioventricular (valva mitrotricuspídea) y deficiencia del tabique de entrada ventricular (**Figura 22-28**). Como defecto aislado es poco frecuente en México, generalmente acompaña a los *situs* isoméricos y se asocia con bastante frecuencia con el síndrome de Down.

Debido a ese gran defecto del tabique atrioventricular, se produce un cortocircuito entre las cuatro cavidades del corazón, lo que produce una mezcla importante de sangre arterial y venosa. El atrio derecho, el ventrículo derecho y la arteria pulmonar suelen estar dilatados e hipertróficos, y debido al hiperflujo pulmonar, puede haber hipertensión pulmonar irreversible a corto plazo. En algunos casos existe una conexión anómala de las grandes arterias con los ventrículos (canal atrioventricular común completo más transposición de grandes arterias). Dependiendo de la morfología del velo valvular anterior de la valva única, de gran importancia para la corrección quirúrgica, estos defectos se clasifican en tres grupos: 1) tipo A, con velo valvular anterior dividido e insertado al borde de la comunicación interventricular (**Figura 22-28B**); 2) tipo B, con velo valvular anterior dividido pero no insertado al tabique interventricular sino a un músculo papilar situado en el ventrículo derecho (**Figura 22-28C**); y 3) tipo C, con velo valvular anterior no dividido ni insertado al borde de la comunicación interventricular (**Figura 22-28D**).

El canal atrioventricular común completo parece deberse a diferentes grados de hipodesarrollo o falta de fusión de las almohadillas ventrosuperior y dorsoinferior del canal atrioventricular, lo que hace que no se forme el tabique atrioventricular y que solo exista una valva atrioventricular común en vez de una tricúspide y mitral separadas e independientes una de la otra.

El pronóstico es malo si se deja a su evolución natural, debido a que los pacientes rápidamente progresan a hipertensión pulmonar irreversible, pero existen en la actualidad varias técnicas quirúrgicas que pueden realizarse a estos pacientes con resultados muy aceptables.

SEGMENTO VENTRICULAR

Los ventrículos definitivos son estructuras complejas y están constituidos por una porción trabeculada, una porción de entrada y una porción de salida o infundíbulo. Estas diferentes porciones se desarrollan a partir de diferentes regiones del tubo cardíaco primitivo.

Porción trabeculada

La porción trabeculada del ventrículo derecho se desarrolla de la porción proximal del bulbo cardíaco y la porción trabeculada del ventrículo izquierdo del ventrículo primitivo (**Figura 22-29**).

Los primordios de la porción trabeculada de los ventrículos derecho e izquierdo aparecen en la etapa de pre-asa, siendo las únicas porciones del corazón que están presentes en ese período (**Figura 22-10A,B**). En esta etapa, el primordio de la porción trabeculada del ventrículo derecho está representado por la porción proximal del bulbo cardíaco y ocupa una posición cefálica respecto al primordio de la porción trabeculada del ventrículo izquierdo, que está representado por el ventrículo primitivo; este último además dará origen a la porción de entrada de ambos ventrículos. Externamente, los primordios de la porción trabeculada de los ventrículos están delimitados por los surcos prospectivos interventriculares derecho e izquierdo.

La posición y la relación de los primordios de la porción trabeculada de los ventrículos cambian con el desarrollo del asa bulboventricular, situándose en la etapa de pos-asa, prácticamente lado a lado; con ello la porción trabeculada del ventrículo derecho queda a la derecha y ligeramente anterior respecto a la porción trabeculada del ventrículo izquierdo (**Figuras 22-7 y 22-10C**). En otras palabras, la posición espacial definitiva de la porción trabeculada de los ventrículos será determinada por el desarrollo del asa bulboventricular.

En la etapa de asa (día 22 ± 1), la curvatura interna del asa bulboventricular, constituida por la pared medial del bulbo cardíaco y del ventrículo primitivo, forma una cresta llamada *espolón bulboventricular* (conoventricular o bulboatrioventricular en algunos autores), que delimita entre sí la porción trabeculada de los ventrículos (**Figura 22-8A,B**); en la curvatura externa del asa bulboventricular no existe límite preciso entre estas dos regiones ventriculares. El *primordium* de la porción trabeculada del ventrículo derecho se continúa cefálicamente con el cono que ha aparecido en este período (**Figuras 22-7 a 22-10**).

Durante la etapa de pos-asa temprana, los primordios ventriculares están ampliamente comunicados entre sí por el foramen bulboventricular, cuyo techo está formado por el espolón bulboventricular (**Figura 22-30A**); los primordios ventriculares presentan una cavidad pequeña, con una capa gruesa de gelatina cardíaca y una capa compacta de miocardio (**Figura 22-30A**). Paulatinamente, en la capa miocárdica ventricular se empiezan a observar amplios espacios que dan a la parte más interna de esta capa una apariencia esponjosa; el endocardio se invagina y recubre estos espacios formando verdaderas lagunas intramiocárdicas recubiertas de endocardio (**Figura 22-30B**). Este proceso, denominado comúnmente "de diverticulización",

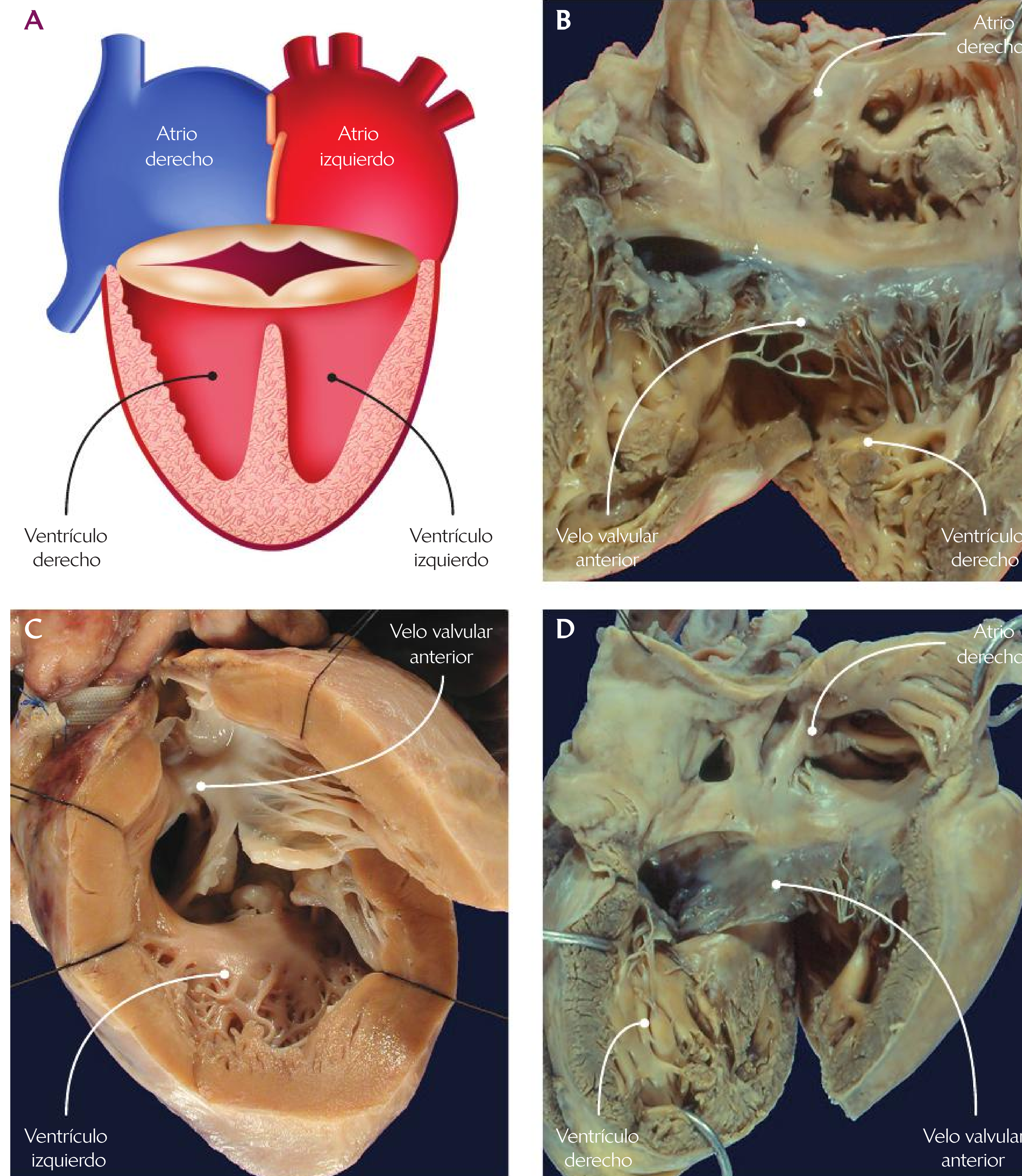


Figura 22-28. Canal atrioventricular común completo. **A.** Esquema de la vista ventral de esta cardiopatía, que muestra la valva única atrioventricular, la comunicación interatrial y la comunicación interventricular. **B-D.** Corazones humanos con esta patología. **B.** Vista posterior de la disección de las cavidades derechas de un caso de canal atrioventricular completo de tipo "A". **C.** Vista lateral de la disección del ventrículo izquierdo en un caso de canal atrioventricular común completo de tipo "B". **D.** Vista posterior de las cavidades derechas de un caso de canal atrioventricular común completo de tipo "C"

es el responsable del patrón trabecular primitivo típico de las bolsas ventriculares (**Figuras 22-24 y 22-30**). Dicho proceso se realiza mediante señales que manda el endocardio hacia el miocardio: el endocardio secreta un factor de crecimiento denominado *neuregulina* y el miocardio recibe el mensaje a través de los receptores para este factor. El endocardio no solo es responsable de la trabeculación, sino que también regula el crecimiento del miocardio. Con el proceso de "diverticulización", la gelatina cardíaca va desapareciendo a nivel de las bolsas trabeculares, permaneciendo en gran cantidad a nivel del canal atrioventricular y del segmento conotroncal.

Porción de entrada ventricular

La porción de entrada de los ventrículos derecho e izquierdo se desarrolla a partir del ventrículo primitivo, específicamente de su porción dorsoinferior (**Figura 22-29**). Se continúa cefálicamente con el canal atrioventricular y, caudalmente, con la porción trabeculada de ambos ventrículos. En esta porción ventricular, el proceso de diverticulización miocárdica contribuye a la formación de los aparatos valvulares atrioventriculares, como anteriormente se ha descrito (**Figuras 22-24 y 22-30**).

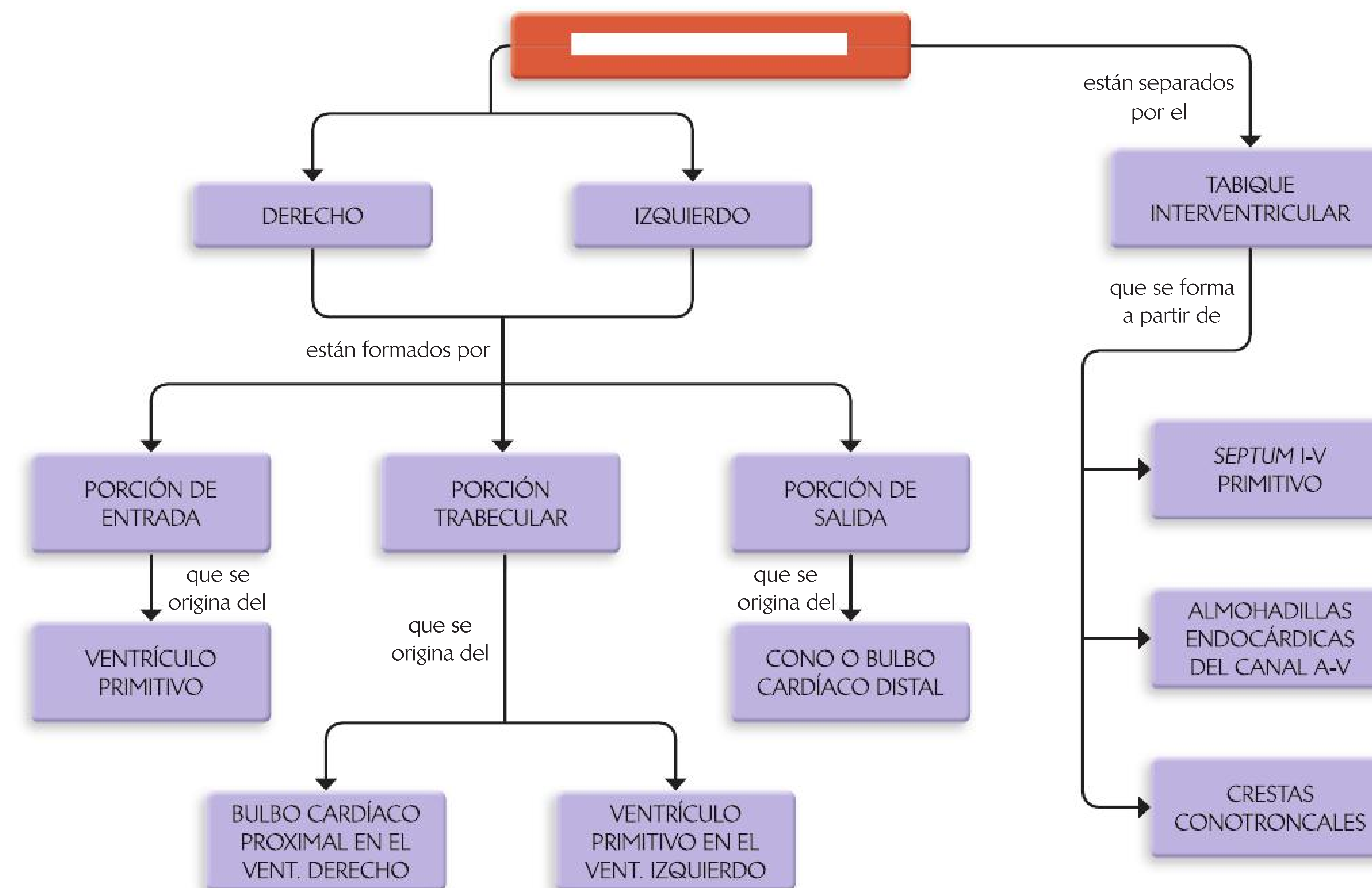


Figura 22-29. Diagrama del desarrollo de los ventrículos definitivos

Porción de salida o infundíbulo

Las porciones de salida de los ventrículos derecho e izquierdo se desarrollan, fundamentalmente, a partir del cono o bulbo cardíaco distal, contribuyendo también, pero en menor proporción, el tronco arterioso y el canal atrioventricular (**Figura 22-29**).

El cono o bulbo cardíaco distal comienza su desarrollo en la etapa de asa (día 22 ± 1), constituyendo en este momento el extremo cefálico del tubo cardíaco y del bulbo cardíaco (**Figuras 22-10 y 22-22**); por otra parte, el tronco arterioso aparece en la etapa de pos-asa temprana (día 24-26 ± 1), formando en este período el extremo cefálico del corazón y uniendo al cono con el saco aórtico (**Figura 22-10**). Al conjunto conformado por el bulbo cardíaco y el tronco arterioso algunos autores lo han denominado *bulbo arterial del corazón*.

Al principio este bulbo arterial del corazón (cono más tronco arterioso) muestra en toda su longitud una luz única con una capa miocárdica compacta y una gruesa capa de gelatina cardíaca. En la etapa de pos-asa tardía (día 29 ± 1), la gelatina cardíaca se va remodelando, formándose en el interior del cono y del tronco arterioso unos engrosamientos mesenquimatosos denominados *almohadillas* o *crestas conales* y *troncales*, respectivamente. Las crestas conales están dispuestas longitudinalmente y son dos: una dextrodorsal y la otra sinistroventral, y aunque no están fusionadas, dividen al cono primitivo en un cono anterolateral y otro posteromedial (**Figuras 22-23C,D, 22-24 y 22-31**). Las crestas troncales son también dos, dispuestas longitudinalmente y siguiendo un curso oblicuo: una superior y la otra inferior; estas crestas, aunque no se encuentran fusionadas, separan el tronco arterioso primitivo en una porción troncal derecha y otra izquierda (**Figura 22-31**). Las crestas conales y troncales, aunque en esta etapa de pos-asa temprana muestran una discontinuidad morfológica entre sí, están relacionadas de la siguiente forma: la cresta dextrodorsal del cono con la superior del tronco, y la cresta sinistroventral del cono con la inferior del tronco (**Figura 22-31A**). La cresta sinistroventral del cono, por su extremo inferior, se continúa con el cuerno ventral del tabique interventricular primitivo, adosándose al extremo ventricular de la almohadilla ventrosuperior del canal atrioventricular (**Figura 22-24A,B**). La cresta dextrodorsal del cono se continúa con el borde anteroderecho del canal atrioventricular (**Figura 22-24B**). Asimismo, las crestas troncales por su extremo distal se continúan con los extremos del tabique aortopulmonar que está iniciando su desarrollo en el interior del saco aortopulmonar (**Figura 22-31B**).

Poco después (día 31 ± 1), se establece una continuidad real entre las crestas conales y las troncales, lo que determina que el cono anterolateral quede en continuidad con la porción izquierda del tronco, mientras que el cono posteromedial lo haga con la porción derecha del tronco (**Figura 22-31B**).

Durante la etapa de pos-asa tardía (días 33-43 ± 1), el segmento conotroncal comienza a ser incorporado a los ventrículos, mientras que se inicia la fusión de las crestas troncales, avanzando en dirección proximal hasta alcanzar a las crestas conales. Esto determina que, en primer lugar, el cono anterolateral y la porción izquierda del tronco formen cuerpo con el ventrículo derecho para conformar el infundíbulo ventricular derecho, y

que el cono posteromedial y la porción derecha del tronco sean abocados al ventrículo izquierdo para dar lugar al infundíbulo o vestíbulo ventricular izquierdo (**Figura 22-31E,F**); segundo, que la cresta sinistroventral del cono forme parte del tabique interventricular de salida y el cuerpo de la trabécula septomarginal (**Figura 22-31E,F**); y tercero, tanto las crestas conales como las troncales participen en la constitución de la cresta supraventricular y en el cierre de la comunicación interventricular embrionaria (**Figura 22-31E,F**). El miocardio que constituye la porción superior de los infundíbulos ventriculares experimenta un proceso limitado de "diverticulización", lo que determina que la porción de salida ventricular sea prácticamente lisa.

Tabicación ventricular

El tabique interventricular definitivo se forma, a manera de mosaico, por tejido proveniente del tabique interventricular primitivo, de las almohadillas ventrosuperior y dorsoinferior del canal atrioventricular y de las crestas conotroncales (**Figura 22-29**).

El tabique interventricular primitivo está directamente relacionado con el proceso de "diverticulización" del miocardio ventricular. Durante la etapa de pos-asa temprana (días 26-28 ± 1), en el vértice de la región bulboventricular se forma una cresta miocárdica prominente, mayor que las restantes trabéculas, la cual constituye el esbozo del tabique interventricular primitivo (**Figuras 22-24A-C y 22-30B**). Las bolsas trabeculares de los ventrículos comienzan un crecimiento centrífugo que da por resultado la aproximación y adosamiento de sus paredes apicomediales, justo por debajo del esbozo del tabique interventricular primitivo; finalmente, las paredes apicomediales se fusionan entre sí, aumentando considerablemente el tamaño del tabique interventricular primitivo. Cefálicamente, este tabique tiene un borde libre cóncavo, un extremo dorsal que se continúa con la almohadilla dorsoinferior del canal atrioventricular, y un extremo ventral que se continúa con la almohadilla ventrosuperior del canal atrioventricular y con la cresta sinistroventral del cono (**Figura 22-24**). El tabique interventricular primitivo y su continuidad con las almohadillas del canal atrioventricular separarán las porciones de entrada y trabecular del ventrículo izquierdo de las porciones de entrada y

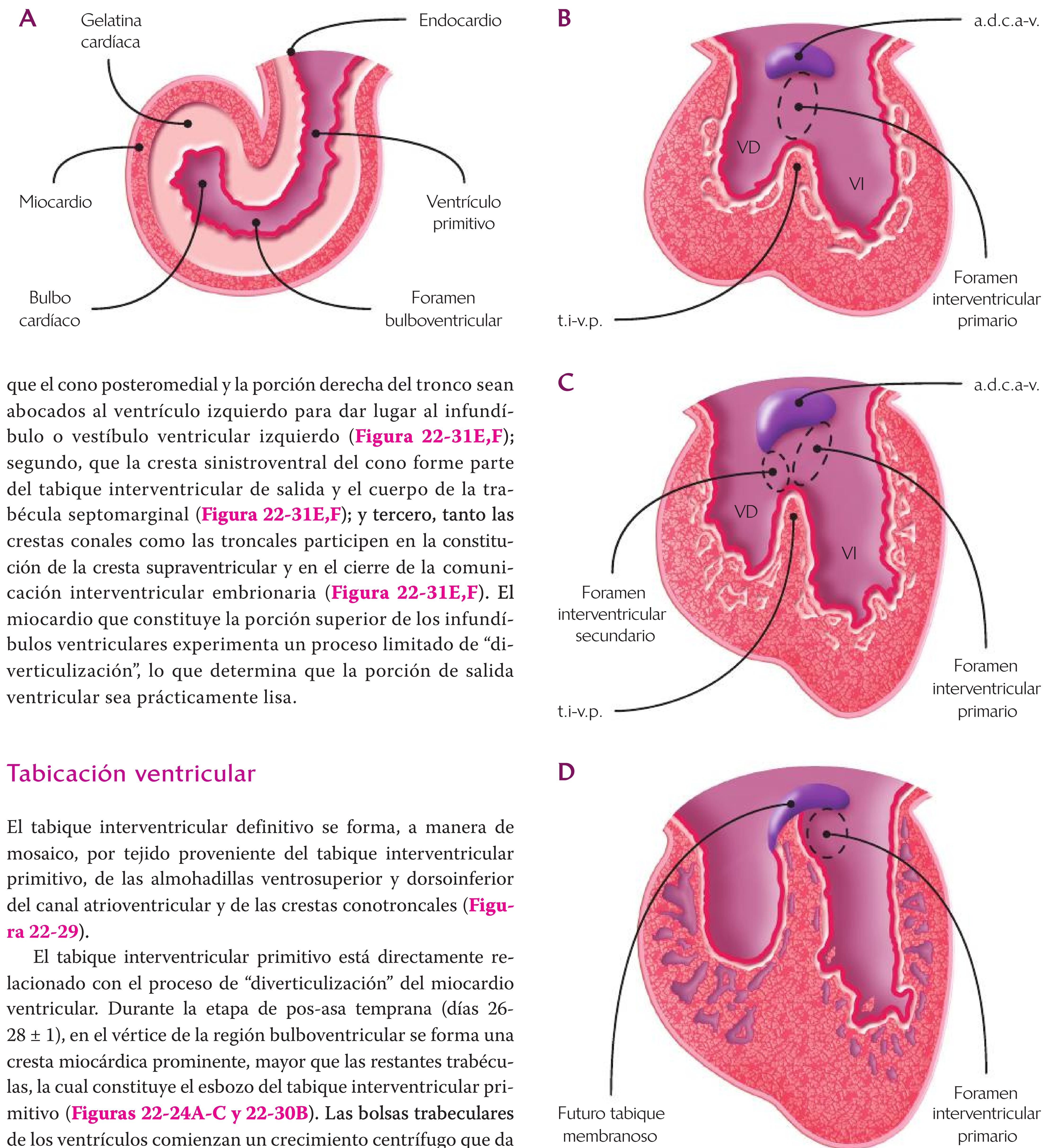


Figura 22-30. Esquemas del desarrollo de los ventrículos. Vista ventral. **A.** La gelatina cardíaca está uniformemente distribuida entre el endocardio y el miocardio, y el bulbo cardíaco y el ventrículo primitivo están comunicados a través del foramen bulboventricular. **B.** La gelatina se ha adelgazado comenzando el proceso de diverticulización ventricular; el tabique interventricular primitivo está presente y por arriba de él está el foramen interventricular primario. **C.** La diverticulización ventricular ha avanzado. La almohadilla dorsal del canal atrioventricular se está remodelando, adelgazándose y curvéandose; el espacio que queda entre el tubérculo derecho y la cima del tabique interventricular primitivo se denomina *foramen interventricular secundario*. **D.** Se ha fusionado ya el tabique interventricular primitivo con el tubérculo derecho, cerrándose el *foramen interventricular secundario*. VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo; a.d.c.a-v., almohadilla dorsal del canal atrioventricular; t.i-v.p., tabique interventricular primitivo

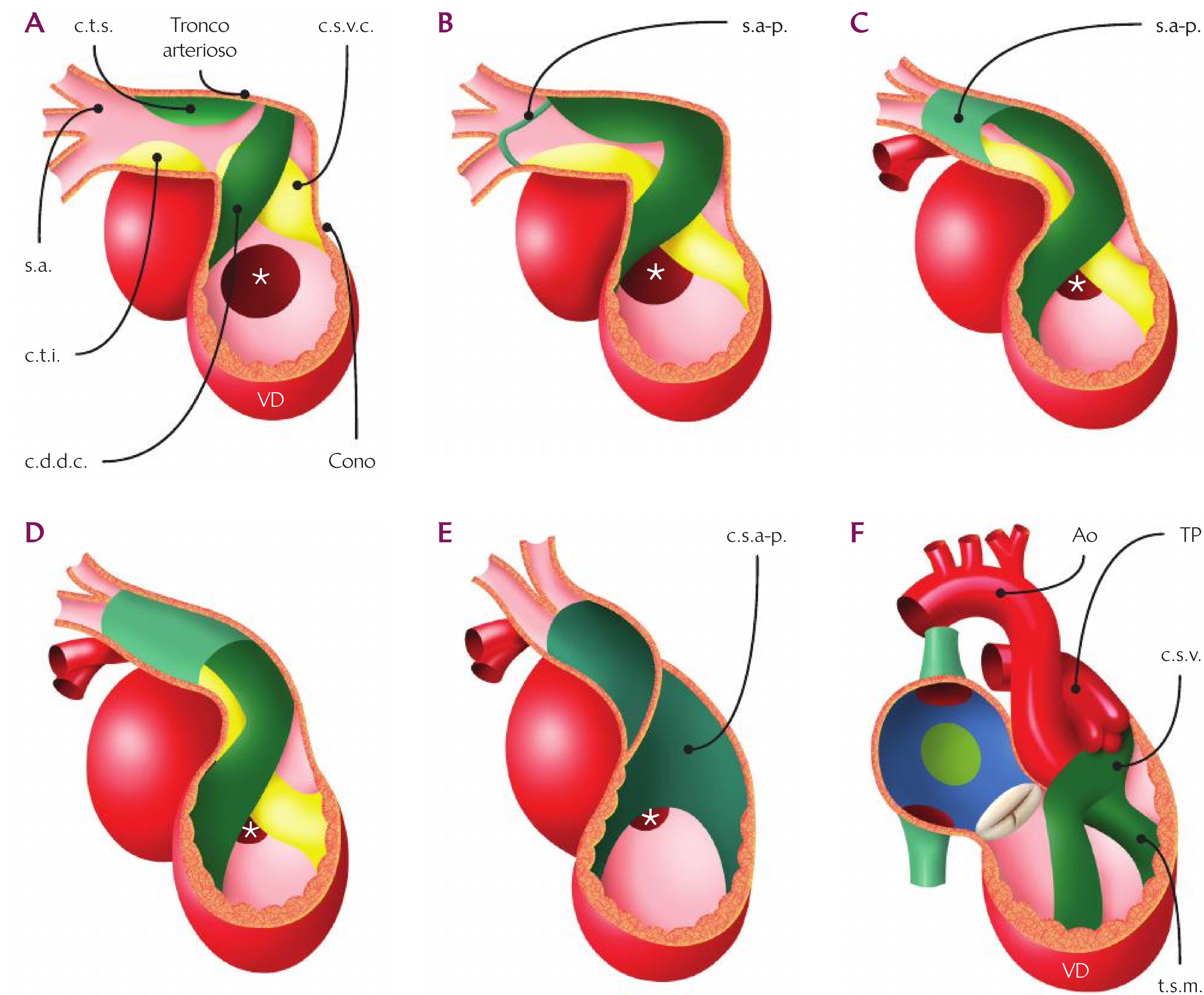


Figura 22-31. Esquemas del desarrollo de los infundíbulos ventriculares. Vista derecha. **A.** Están ya presentes las crestas del cono y del tronco en el interior de estos segmentos, pero aún no hay continuidad entre ellas. **B.** Se ha establecido la continuidad de las crestas conales con las troncales y ha aparecido el tabique aortopulmonar en el interior del saco aórtico. **C.** El segmento conotroncal comienza a incorporarse a los ventrículos y el tabique aortopulmonar ha crecido; el *asterisco* muestra la comunicación interventricular embrionaria. **D.** Ha comenzado la fusión de las crestas troncales. **E.** Concluyó la fusión de las crestas troncales y se ha fusionado ya la parte superior de las crestas conales; la comunicación interventricular embrionaria prácticamente se ha cerrado (*asterisco*) y el complejo septal formado por el tabique aortopulmonar, el tabique troncal y el tabique conal, describe un giro de aproximadamente 180°. **F.** Se han formado ya los infundíbulos ventriculares y las grandes arterias, quedando constituida la salida ventricular. Ao, aorta; TP, tronco pulmonar; VD, ventrículo derecho; c.d.d.c., cresta dextrodorsal del cono; c.s.a-p., complejo septal aortopulmonar; c.s.v., cresta supraventricular; c.s.v.c., cresta sinistroventral del cono; c.t.i., cresta troncal inferior; c.t.s., cresta troncal superior; s.a., saco aórtico; s.a-p., tabique aortopulmonar; t.s.m., trabécula septomarginal

trabecular del ventrículo derecho. En esta etapa del desarrollo, los ventrículos están ampliamente comunicados entre sí a través del foramen o comunicación interventricular primaria, cuyo perímetro está constituido del modo siguiente: cefalodorsalmente, por las almohadillas del canal atrioventricular aún no fusionadas, cefaloventralmente, por el espolón bulboventricular y, caudalmente, por el borde libre del tabique interventricular primitivo (**Figuras 22-24B,C y 22-30B**).

Durante el proceso de incorporación del cono a los ventrículos (días 33-35 ± 1), con el abocamiento del cono posteromedial al ventrículo izquierdo y la fusión de las almohadillas del canal atrioventricular, la comunicación interventricular primaria sufre una reorientación para constituir el vestíbulo aórtico, formándose una nueva comunicación interventricular: la comunicación interventricular secundaria (**Figuras 22-24D-F y 22-30C**). Los límites de esta nueva comunicación son: cefalodorsalmente, el tubérculo derecho de la almohadilla dorsoinferior del canal atrioventricular (futuro tabique de entrada ventricular); cefaloventralmente, la almohadilla ventrosuperior del canal atrioventricular y la cresta sinistroventral del cono (parte del futuro tabique de salida ventricular); y, caudalmente, el tabique interventricular primitivo (futuro tabique trabecular interventricular).

La almohadilla dorsoinferior del canal atrioventricular y el extremo dorsal del tabique interventricular primitivo van cerrando paulatinamente la porción dorsoinferior de la comunicación interventricular secundaria; esto, unido a la continua incorporación del segmento conotroncal (bulbo arterial), determina que

la comunicación vuelva a ser remodelada, con su perímetro ventrosuperior formado por las crestas troncales (o del bulbo arterioso distal) ya fusionadas, y las conales (o del bulbo arterioso proximal) iniciando su fusión (**Figura 22-31D,E**). Finalmente, la fusión de estas crestas (troncales y conales) cerrará definitivamente la comunicación interventricular secundaria (día 45 ± 1) (**Figuras 22-30D y 22-31F**). Esta zona, durante casi toda la vida fetal, es muscular, volviéndose fibrosa al final de este período o al inicio de la vida posnatal, constituyendo el tabique membranoso interventricular, que cefálicamente se continúa con el tabique atrioventricular.

De esta manera, el tabique interventricular definitivo queda constituido a manera de mosaico, participando en su formación el tabique interventricular primitivo, las almohadillas endocárdicas dorsoinferior y ventrosuperior del canal atrioventricular y las crestas dextrodorsal y sinistroventral del cono (**Figura 22-32**). A la almohadilla endocárdica dorsoinferior del canal atrioventricular se le considera como la principal responsable de la formación de la porción de entrada del tabique interventricular definitivo. Al tabique primitivo interventricular se le considera el principal componente del tabique trabecular, y a la almohadilla endocárdica ventrosuperior y a la cresta sinistroventral del cono se les atribuye la formación del tabique de salida o interinfundibular de los ventrículos. Con respecto al tabique membranoso, todo parece indicar que son las cuatro estructuras embrionarias antes señaladas las que determinan su correcta formación. Esta complejidad en la constitución del tabique interventricular definitivo explica la alta frecuencia que existe de los defectos septales ventriculares en el corazón definitivo, ya sea como defectos aislados o asociados con otras alteraciones cardíacas.

El desarrollo defectuoso de alguna de las estructuras embrionarias que participan en la formación del tabique interventricular definitivo determinará que esté presente un orificio anormal durante la vida fetal y posnatal, situación conocida como *comunicación interventricular* (**Figuras 22-33 y 22-34**) (**Comunicación interventricular**).

! COMUNICACIÓN INTERVENTRICULAR

Cardiopatía congénita acianógena caracterizada por un defecto del tabique interventricular, que produce un cortocircuito arteriovenoso con paso anómalo de sangre del ventrículo izquierdo al ventrículo derecho (**Figura 22-33A**); ocasiona sobrecarga de volumen y presión del corazón derecho, y en pocos años puede llegar a provocar hipertensión pulmonar irreversible. Se puede encontrar como defecto único o asociado con otras cardiopatías congénitas o síndromes malformativos. Es una de las tres cardiopatías congénitas más frecuentes en todo el mundo; en México, como defecto aislado representa el 12-18% de los casos entre las cardiopatías congénitas.

La comunicación interventricular se considera un defecto en el desarrollo del tabique interventricular, sea por una falla del tabique ventricular primitivo, de las almohadillas endocárdicas dorsal y ventral del canal atrioventricular, de las crestas conotroncales o de varios de ellos combinados.

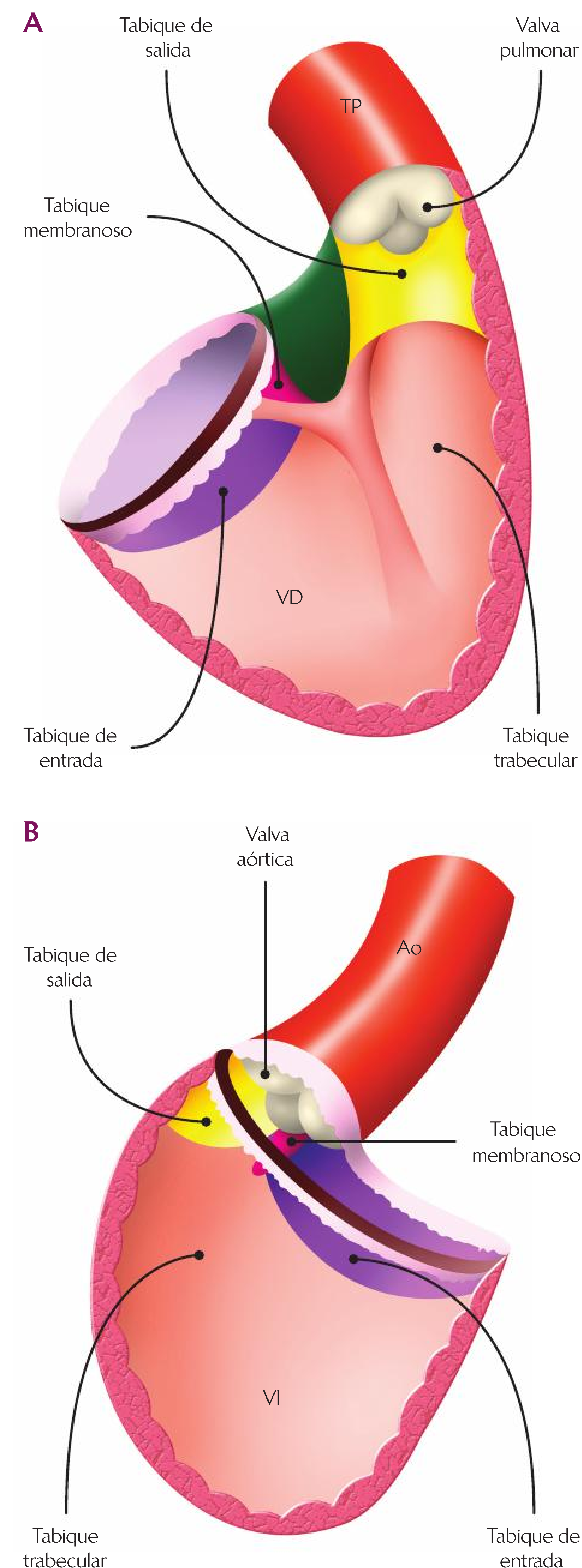
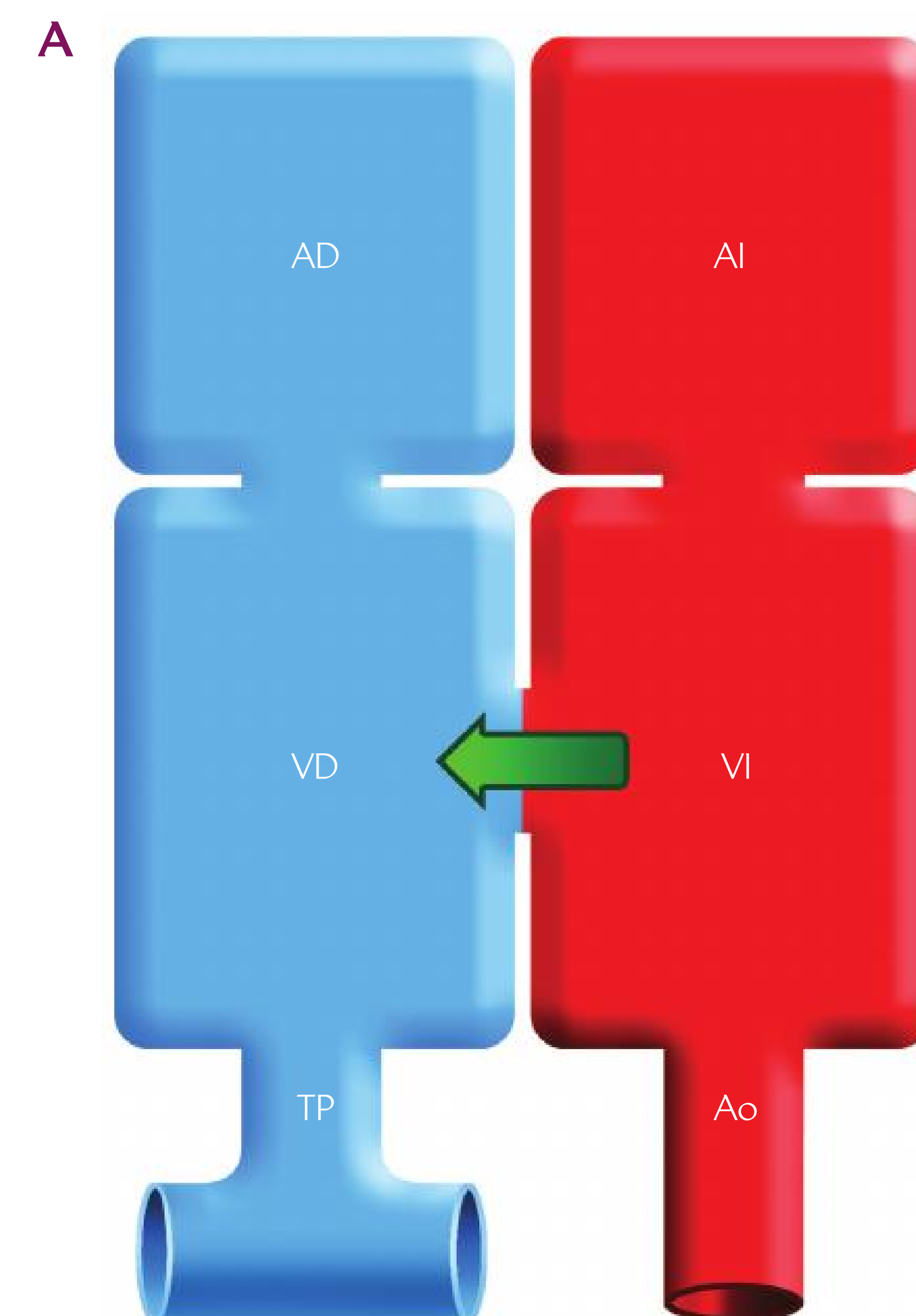


Figura 22-32. Tabicación ventricular. **A.** Vista derecha del tabique ventricular. **B.** Vista izquierda del tabique ventricular. Obsérvese en ambas las diferentes regiones del tabique interventricular: el tabique de entrada, el trabecular, el de salida y el membranoso. Ao, aorta; TP, tronco pulmonar; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo

A

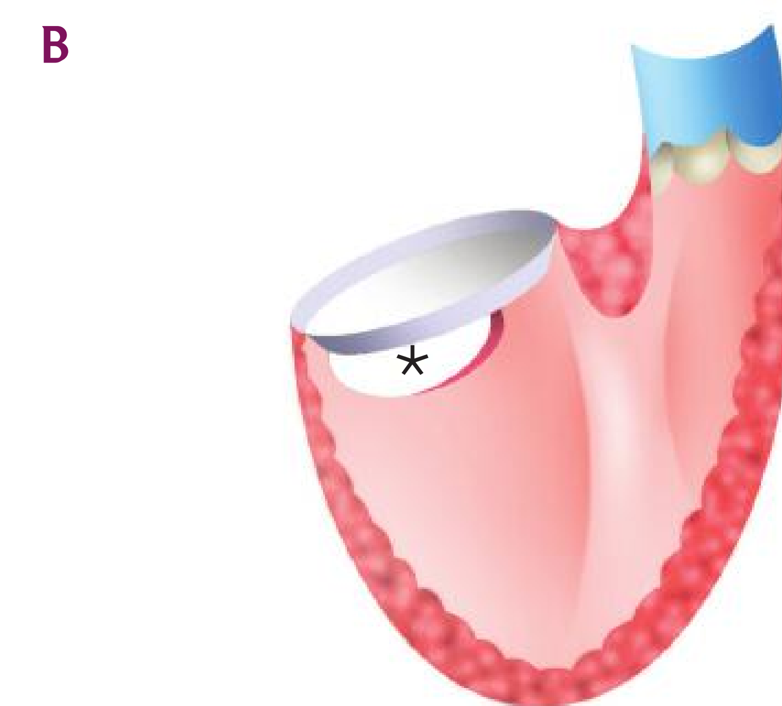


El defecto puede estar ubicado en el tabique de entrada ventricular (**Figura 22-33B**), en el trabecular (**Figura 22-33C**), en el de salida (**Figura 22-33D**) o en el membranoso (**Figuras 22-33E y 22-34**); esta última situación es la más frecuente (aproximadamente el 85-90% de todas las comunicaciones interventriculares). El defecto puede ser pequeño o grande, e incluso faltar totalmente el tabique interventricular, y esta última situación recibe el nombre de *ventrículo común*. Debido al cortocircuito a nivel ventricular, a relativamente corto plazo y dependiendo de su tamaño, hay dilación e hipertrofia del ventrículo derecho y dilatación de la arteria pulmonar.

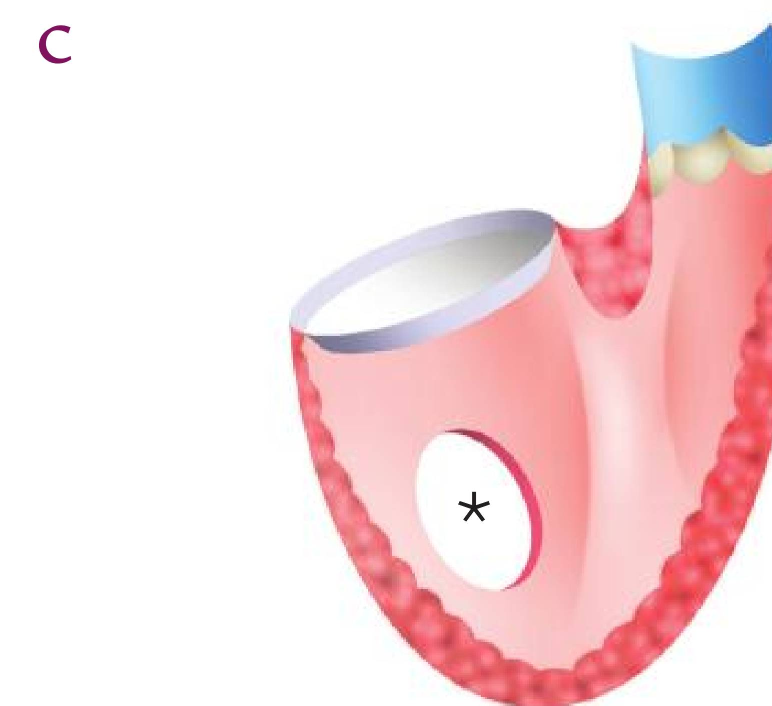
La comunicación interventricular puede presentarse acompañando a otras cardiopatías congénitas, en ocasiones agravando la situación (como en la comunicación interatrial) o, por el contrario, mejorando la condición hemodinámica del paciente (como en la transposición de grandes arterias y la atresia tricuspídea, entre otras). Es componente obligado de algunos síndromes o complejos del corazón (como la tetralogía de Fallot, el canal atrioventricular común y el tronco arterioso común persistente, entre otros) y asociación frecuente de síndromes cromosómicos (como los síndromes de Down, Edwards y Patau, entre varios más).

El pronóstico es malo si se deja a su evolución natural, ya que afecta el desarrollo del niño y provoca daño pulmonar irreversible, pero excelente si se le atiende de manera oportuna cerrando el defecto mediante cateterismo intervencionista o

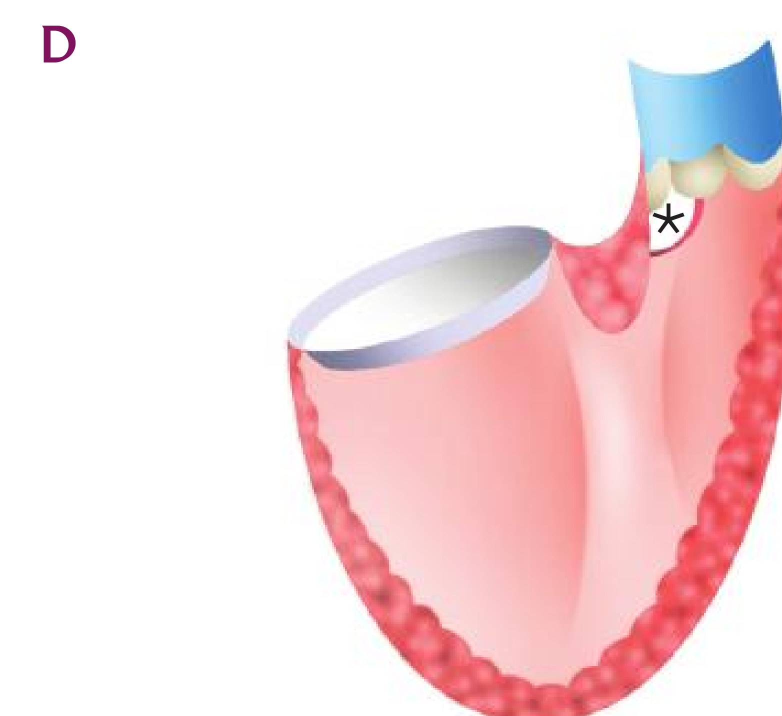
B



C



D



E

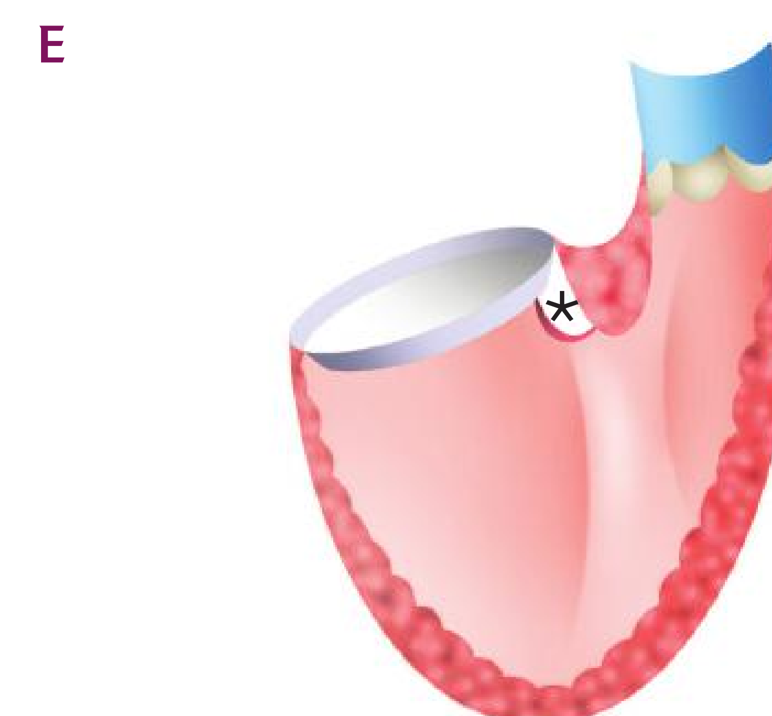


Figura 22-33. Comunicación interventricular. **A.** Representación esquemática de las cavidades cardíacas. La *flecha* indica el cortocircuito izquierda-derecha que existe en esta cardiopatía congénita. **B-D.** Diferentes tipos de comunicación interventricular: en el tabique de entrada (**B**), en el trabecular (**C**), en el de salida (**D**) y en el membranoso (**E**). El *asterisco* señala la ubicación de la comunicación interventricular

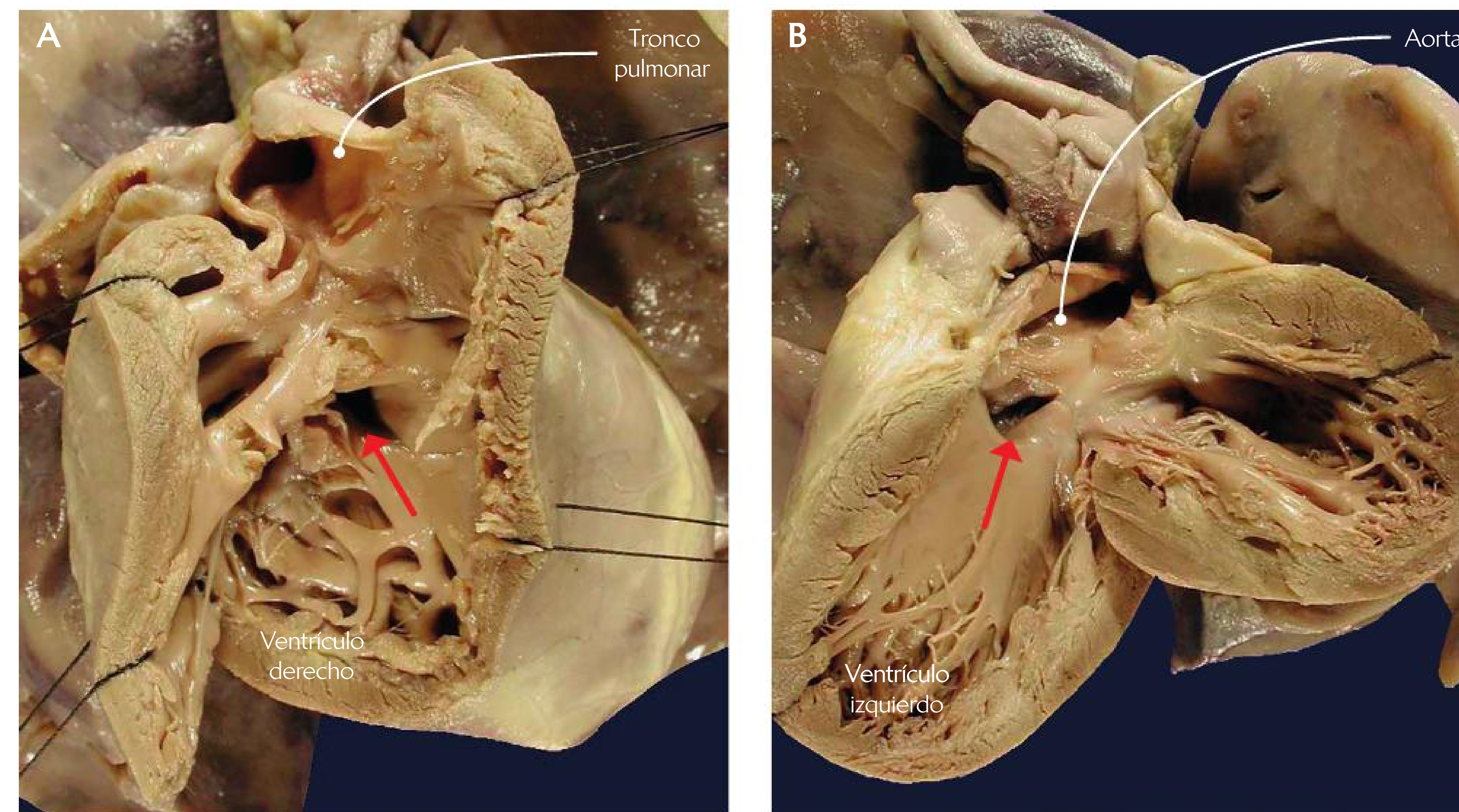


Figura 22-34. Comunicación interventricular. Corazón humano con este defecto. **A.** Disección del ventrículo derecho, vista anterior. **B.** Disección del ventrículo izquierdo, vista lateral. La *flecha* señala la comunicación interventricular en ambas caras del tabique

cirugía. Se ha visto que en ocasiones la comunicación interventricular puede llegar a cerrarse sola con el transcurso del tiempo, por lo que conviene tener una actitud conservadora pero con vigilancia estrecha de la evolución del niño, y si se detectan signos de hipertensión pulmonar hay que atender de inmediato la situación.

UNIÓN VENTRICULOARTERIAL

Está formada por el tronco arterioso o bulbo cardíaco distal, el cual une el cono anterolateral y el cono posteromedial con el saco aortopulmonar, del cual surgen los arcos aórticos.

Tronco arterioso

El tronco arterioso o bulbo cardíaco distal da origen a las valvas sigmoideas aórtica y pulmonar y participa también en la formación de la porción distal de los infundíbulos ventriculares y de la porción proximal de las grandes arterias (**Figura 22-35**).

El tronco arterioso, como se mencionó antes, es un segmento del tubo cardíaco que se desarrolla en la etapa de pos-asa, a partir de tejido proveniente del mesodermo esplácnico y del mesénquima perifaríngeo que rodea a los arcos viscerales (**Figura 22-10**); por su extremo proximal se continúa con el cono, y por su extremo distal con el saco aortopulmonar (**Figura 22-31**). En el interior del tronco arterioso se forman cojinetes o crestas dispuestos longitudinalmente, denominados *crestas troncales*: una superior y la otra inferior (**Figura 22-31A**). Las crestas troncales, aunque aún sin fusionar, dividen el tronco arterioso en una mitad derecha y otra izquierda. Estas crestas se continúan distalmente con los extremos del tabique aortopulmonar: la troncal superior con el extremo superoizquierdo, y la troncal inferior con el extremo inferoderecho (**Figura 22-31B,C**); esto determina que la porción derecha del tronco arterioso quede conectada con el IV arco aórtico, y la porción izquierda con el VI arco. La continuidad proximal de las crestas troncales con las conales determina, a su vez, que la porción derecha del tronco arterioso quede en continuidad con el cono posteromedial, y la porción izquierda con el cono anterolateral (**Figura 22-31**). Finalmente, las crestas troncales comienzan a fusionarse por su extremo distal, en su unión con el tabique aortopulmonar; este proceso progresa en dirección al cono (**Figura 22-31C-E**).

Durante la etapa de pos-asa tardía, al realizarse la incorporación del cono al segmento ventricular, la porción más proximal del tronco arterioso también es incorporada a los ventrículos. El extremo proximal de las crestas troncales contribuye al desarrollo de la mitad superior de la cresta supraventricular y al cierre de la comunicación interventricular; la porción distal del tronco arterioso ayuda al desarrollo de la porción proximal de la aorta y de la arteria pulmonar.

Una vez concluido el proceso de incorporación conotroncal a los ventrículos, se borran las referencias externas e internas para delimitar el saco aortopulmonar, el segmento troncal y el segmento conal, lo que imposibilita identificar sus límites a partir de esta etapa. En el interior del segmento conotroncal queda conformado un complejo septal infundibuloarterial, formado por los tabiques aortopulmonar, troncal y conal, el cual permite la separación anatómica de las uniones ventriculoarteriales (**Figura 22-31E,F**), de tal manera que el ventrículo



Figura 22-35. Diagrama del desarrollo del tronco arterioso

derecho queda en continuidad con el cono anterolateral, con la porción izquierda del tronco y con los VI arcos aórticos, mientras que el cono posteromedial lo hace con la porción derecha del tronco y con los III y IV arcos aórticos (**Figura 22-31E,F**). En conjunto, el complejo septal infundibuloarterial describe un giro horario en dirección cefálica de alrededor de 180°, giro que es dado fundamentalmente por los tabiques aortopulmonar y troncal, y en menor proporción por el conal (**Figuras 22-31 y 22-36**). El giro de este complejo septal también es responsable de la relación normal "entrecruzada" que se observa, a partir de este momento, entre la aorta y el tronco pulmonar en el corazón normal.

En las últimas décadas se ha demostrado en embriones de aves que para el correcto desarrollo de la unión ventriculoarterial se requiere la participación de células de las crestas neurales, que desde el rombencéfalo (rombómeros 6-8) migran hacia los arcos faríngeos III, IV y VI, y de ahí al corazón. Antes de que las crestas neurales migren al corazón, desde su posición en los arcos faríngeos mandan factores que influyen en el desarrollo del miocardio. En el corazón se ha visto que participan en la septación conotroncal y forman los ganglios parasimpáticos cardíacos. Las células de las crestas neurales que se quedan en los arcos faríngeos contribuyen a la formación de los arcos aórticos y las glándulas derivadas de esta región.

Válvulas semilunares aórtica y pulmonar

Los primordios de las válvulas sigmoideas se desarrollan durante el proceso de septación troncal, cuando aún el extremo proximal de las crestas del tronco arterioso no se ha fusionado. Dichos primordios se forman como seis engrosamientos de mesénquima, situados dos a cada lado del tabique troncal (constituido por la fusión de las crestas troncales entre sí) y dos en las paredes libres, frente al tabique troncal; estos últimos han sido denominados *cojines intercalares* (**Figuras 22-37A y 22-38**). En este momento, los primordios de las sigmoideas están constituidos de mesénquima sólido, con una forma más o menos piramidal de base superior (cara arterial), sin que se aprecie aún excavación en su cara arterial (**Figuras 22-37D y 22-38B**).

Más adelante, la cara arterial de estos primordios (que mira hacia las futuras arterias) se empieza a excavar y adelgazar, adoptando la forma de una bolsa de paredes gruesas, con una cara arterial y otra ventricular (**Figura 22-37E,F**); de manera simultánea, el miocardio que está frente al tabique troncal a lo largo de todo el segmento troncal comienza a estrecharse, marcando el inicio de la separación externa de la aorta y del tronco pulmonar con sus correspondientes valvas aórtica y pulmonar (**Figura 22-37B**).

Finalmente, dicho estrechamiento alcanza el plano medial del segmento troncal, quedando separadas externamente las grandes arterias y sus valvas una de la otra (**Figura 22-37C**). Algunos cambios histológicos importantes ocurren en esta región durante la vida fetal y el principio de la posnatal, que llevan al tejido miocárdico y mesenquimatoso que está presente originalmente a transformarse en el tejido conjuntivo, característico de las valvas semilunares aórtica y pulmonar.

Las alteraciones del desarrollo de la unión ventriculoarterial son frecuentes y pueden dar lugar a diversas cardiopatías congénitas, generalmente graves y que comprometen la hemodinámica del corazón, y conocidas generalmente como *cardiopatías troncoconales*. Entre estos defectos, la tetralogía de Fallot (**Figuras 22-39 y 22-40**) y la transposición completa de las grandes arterias (**Figuras 22-41 y 22-42**) son de los más frecuentes y graves (**Cardiopatías troncoconales**).

! CARDIOPATÍAS TRONCOCONALES

Tetralogía de Fallot

Es una cardiopatía congénita cianógena, la más frecuente entre todas las cardiopatías de este tipo, y se caracteriza por estenosis pulmonar infundibular, comunicación interventricular, cabalgamiento aórtico e hipertrofia ventricular derecha (**Figuras 22-39 y 22-40**). Representa el 5.3-10% de todas las cardiopatías congénitas y ocupa en la mayoría de las series el cuarto o

quinto lugar en frecuencia entre todos los defectos cardíacos de cualquier edad. Por grupo de edad, ocupa entre las cardiopatías congénitas cianógenas el séptimo lugar en el grupo de recién nacidos, el tercer lugar en el grupo de lactantes menores y el primer lugar en los niños mayores de un año de edad.

En esta cardiopatía, la combinación de los defectos produce oligohemia pulmonar y cortocircuito venoarterial, que a su vez provoca hipoxemia de sangre arterial (causante de la cianosis). Secundariamente, hay poliglobulia y desarrollo de circulación colateral periférica o bronquial.

Morfológicamente, se encuentra desproporción del calibre entre la aorta y el tronco pulmonar, por disminución del calibre de este último, con ramas pulmonares también pequeñas (**Figuras 22-39A y 22-40A**); la estenosis pulmonar generalmente es infundibular, aunque puede llegar también a comprometer al anillo de la valva pulmonar (**Figuras 22-39 B,C y 22-40 B**). La comunicación interventricular, generalmente grande, es de tipo perimembranoso, situada por detrás del tabique infundibular y justo sobre ella quedará la valva aórtica (aorta biventricular o cabalgante) (**Figuras 22-39B-D y 22-40B,C**), situación que permite que le llegue tanto sangre del ventrículo izquierdo (oxigenada) como del ventrículo derecho (desoxigenada), causante principal de la cianosis en estos pacientes. Como consecuencia de las alteraciones anteriores, el ventrículo derecho mostrará un aumento del espesor de sus paredes libres, tanto en su vía de entrada como en la de salida.

La tetralogía de Fallot parece deberse a una septación troncoconal anómala en la que el complejo septal aortopulmonar sí se desarrolla con un giro de 180°, pero de manera excéntrica, a expensas del territorio de la vía pulmonar, que es la causante de la estenosis pulmonar y del hipodesarrollo de la valva pulmonar, el tronco pulmonar y sus ramas. Esta posición excéntrica del tabique aortopulmonar es también la causa de la comunicación interventricular (al quedar desalineado con respecto al tabique ventricular primitivo) y el cabalgamiento aórtico.

Puede asociarse con otras lesiones cardíacas; las más frecuentes son valva pulmonar bicúspide y estenótica (± 50%), comunicación interatrial (± 30%), persistencia del conducto arterioso (± 30%), anomalías de origen y distribución de las arterias coronarias (20%) y arco aórtico derecho (± 30%). También es asociación frecuente de la microdeleción 22q11.2 (17.4%) y de otros síndromes como el de Down (± 2.6%), de Laurence-Moon-Bardet-Biedl, de Goldenhar y alcohólico fetal, entre otros.

El pronóstico será malo si se deja a su evolución natural, ya que afecta de manera importante la calidad de vida del paciente debido fundamentalmente a la hipoxemia tisular, pero bueno si se le atiende quirúrgicamente con cirugía paliativa (fístula sistemicopulmonar), seguida de cirugía correctiva.

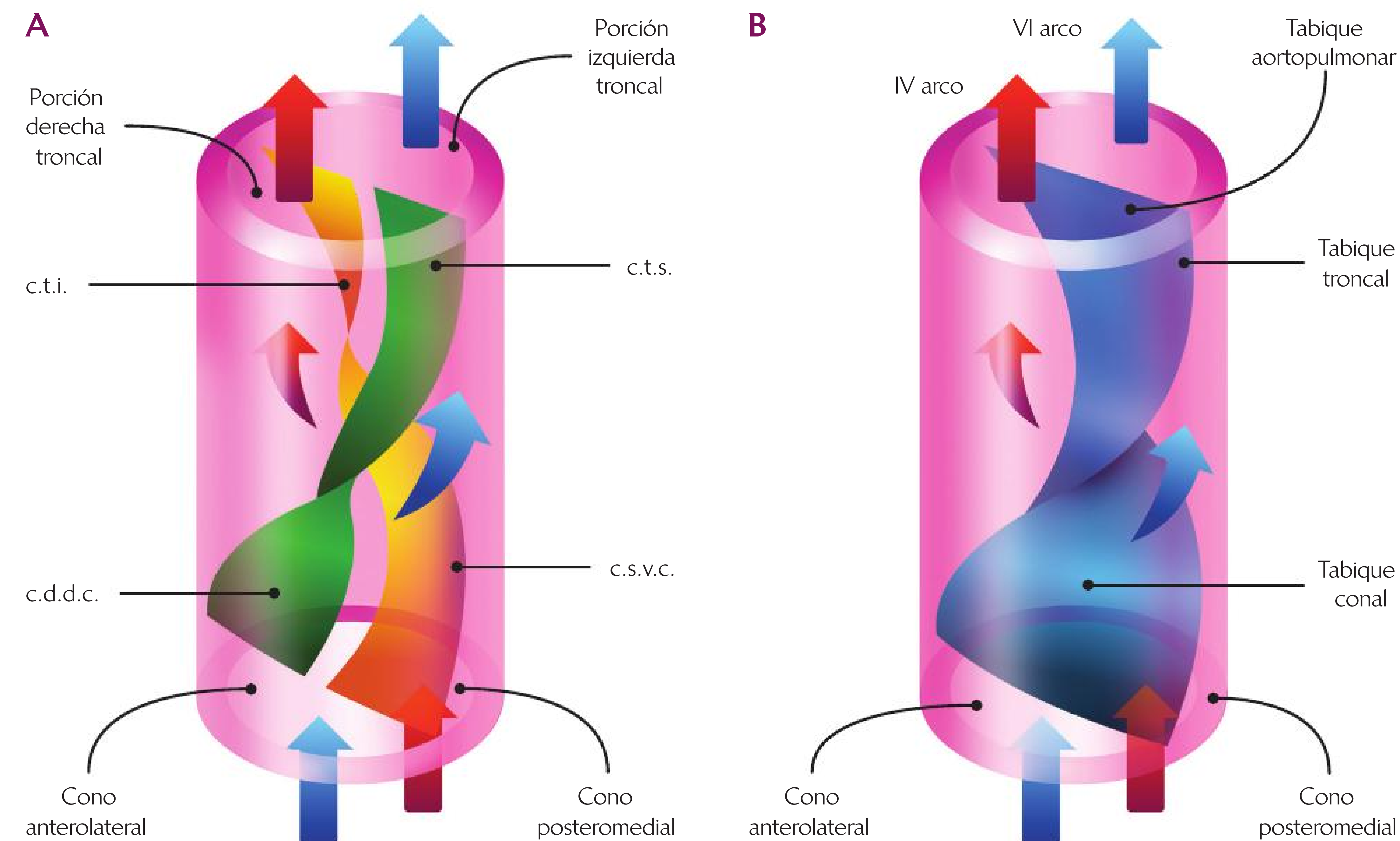


Figura 22-36. Representación esquemática de la tabicación troncoconal. **A.** El saco aórtico, el tronco arterioso y el cono se muestran, para una mejor comprensión, como si constituyeran un cilindro recto continuo. En el interior de dicho cilindro se representan las crestas conales y troncales dispuestas de tal forma que la cresta dextrodorsal del cono (c.d.d.c.) se continúa con la cresta troncal superior (c.t.s.) (*en color verde*), mientras que la cresta sinistroventral del cono (c.s.v.c.) lo hace con la cresta troncal inferior (c.t.i.) (*en color amarillo*), describiendo un giro de aproximadamente 180°, lo que determina que la sangre que entra al cono anterolateral salga por la porción izquierda del tronco (*flechas azules*), y la que entra por el cono posteromedial lo haga por la porción derecha del tronco (*flechas rojas*). **B.** Una vez que se fusionan todos estos tabiques internos, el complejo septal infundibuloarterial que forman tiene un giro de 180°, que lleva la sangre del ventrículo derecho hacia el cono anterolateral y de este hacia el VI arco aórtico (donde quedarán conectadas las ramas de la arteria pulmonar) (*flechas azules*), mientras que la sangre procedente del ventrículo izquierdo pasa al cono posteromedial y de este al IV arco aórtico (futuro cayado de la aorta) (*flechas rojas*)

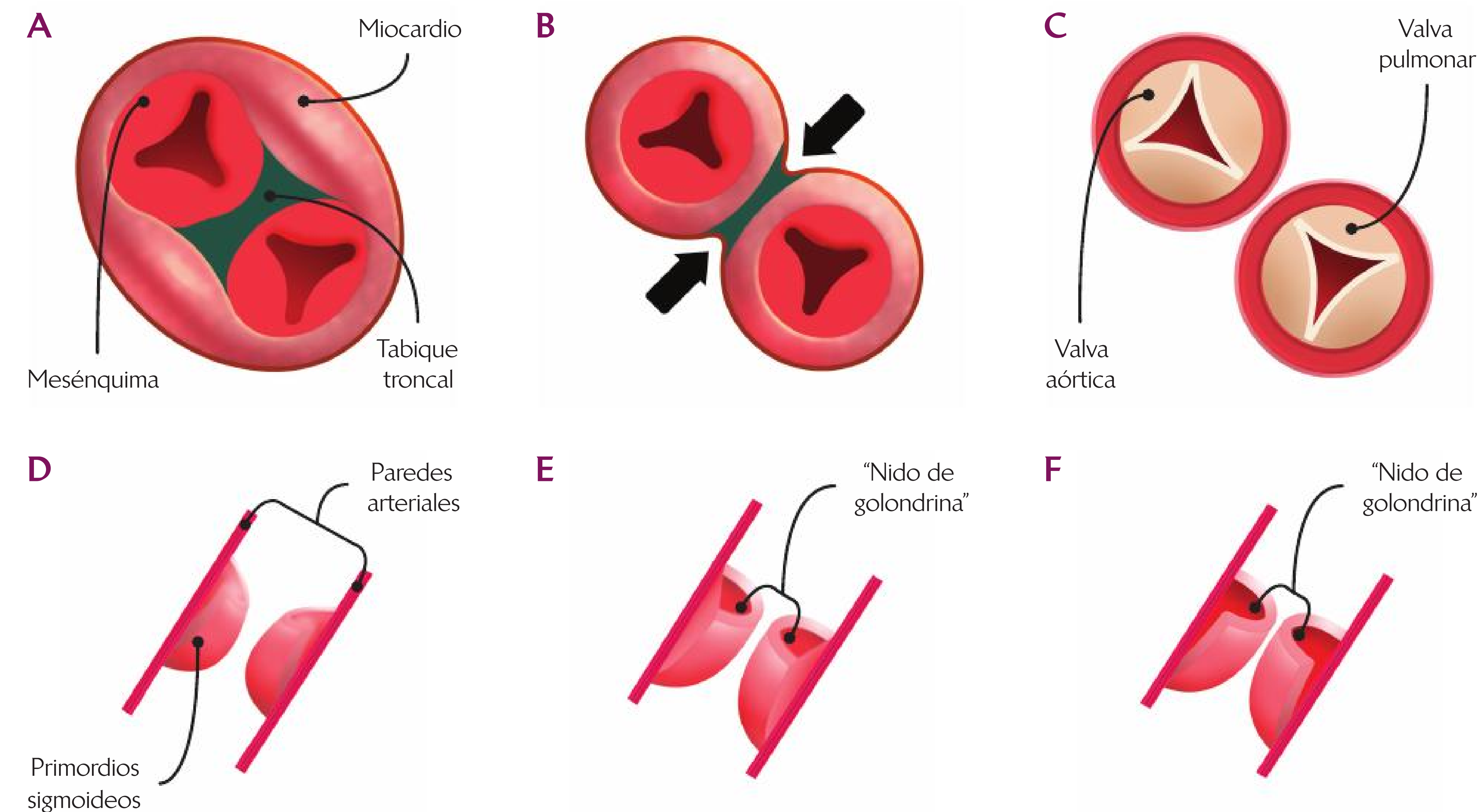


Figura 22-37. Formación de las valvas semilunares aórtica y pulmonar. A-C. Corte transversal a nivel de las valvas arteriales, quedando finalmente constituidas cada una de ellas por tres sigmoideas rodeadas de un anillo fibroso. D-F. Corte sagital de una de las valvas arteriales que muestra el proceso de adelgazamiento o cavitación que dará origen a la forma de "nido de golondrina" característico de estas sigmoideas

Transposición completa de las grandes arterias

Es una cardiopatía congénita cianógena caracterizada por la conexión anómala de las grandes arterias con los ventrículos, en donde la aorta está conectada al ventrículo morfológicamente derecho y el tronco pulmonar con el ventrículo morfológicamente izquierdo (**Figuras 22-41 y 22-42**). Representa el 1.2-3.8% de todas las cardiopatías congénitas y ocupa en la mayoría de las series entre el séptimo y el décimo lugar en frecuencia entre todos los defectos cardíacos de cualquier edad, constituyendo una de las cardiopatías congénitas cianógenas más frecuentes. Por grupo de edad, ocupa el primer lugar de las cardiopatías cianógenas en los recién nacidos.

Debido a la conexión anómala del ventrículo derecho con la aorta, esta arteria recibe la sangre desoxigenada procedente de la circulación venosa sistémica, llegando de esta manera a todo el organismo produciendo hipoxemia tisular importante, cianosis intensa generalizada y compromiso orgánico grave. De no existir defectos septales asociados, el compromiso para la vida del niño es extremo, produciendo la muerte en pocos días.

Además de la conexión anormal de las grandes arterias, al momento del nacimiento, las cavidades derechas suelen estar hipertróficas y dilatadas y las cavidades izquierdas de un tamaño normal; a nivel del tabique interatrial, el foramen oval está permeable, lo mismo que el conducto arterioso. La mitad de los casos presentan defectos cardíacos asociados: la comunicación

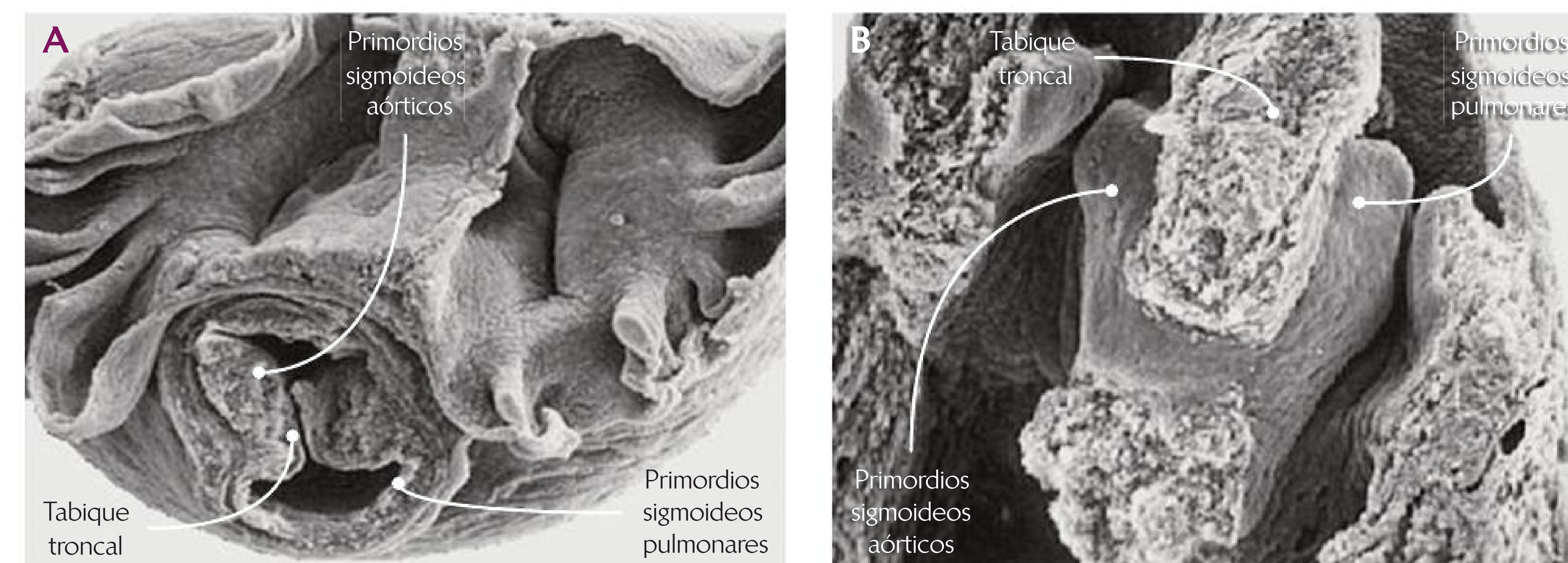


Figura 22-38. Fotomicrografías electrónicas de barrido con cortes a nivel de las valvas arteriales en formación en corazones de embriones de pollo. A. Corte transversal de ambas valvas arteriales que apenas han iniciado su división interna. B. Corte longitudinal de ambas valvas arteriales, cuyas sigmoideas son aún muy gruesas ya que apenas se está iniciando su proceso de adelgazamiento o cavitación

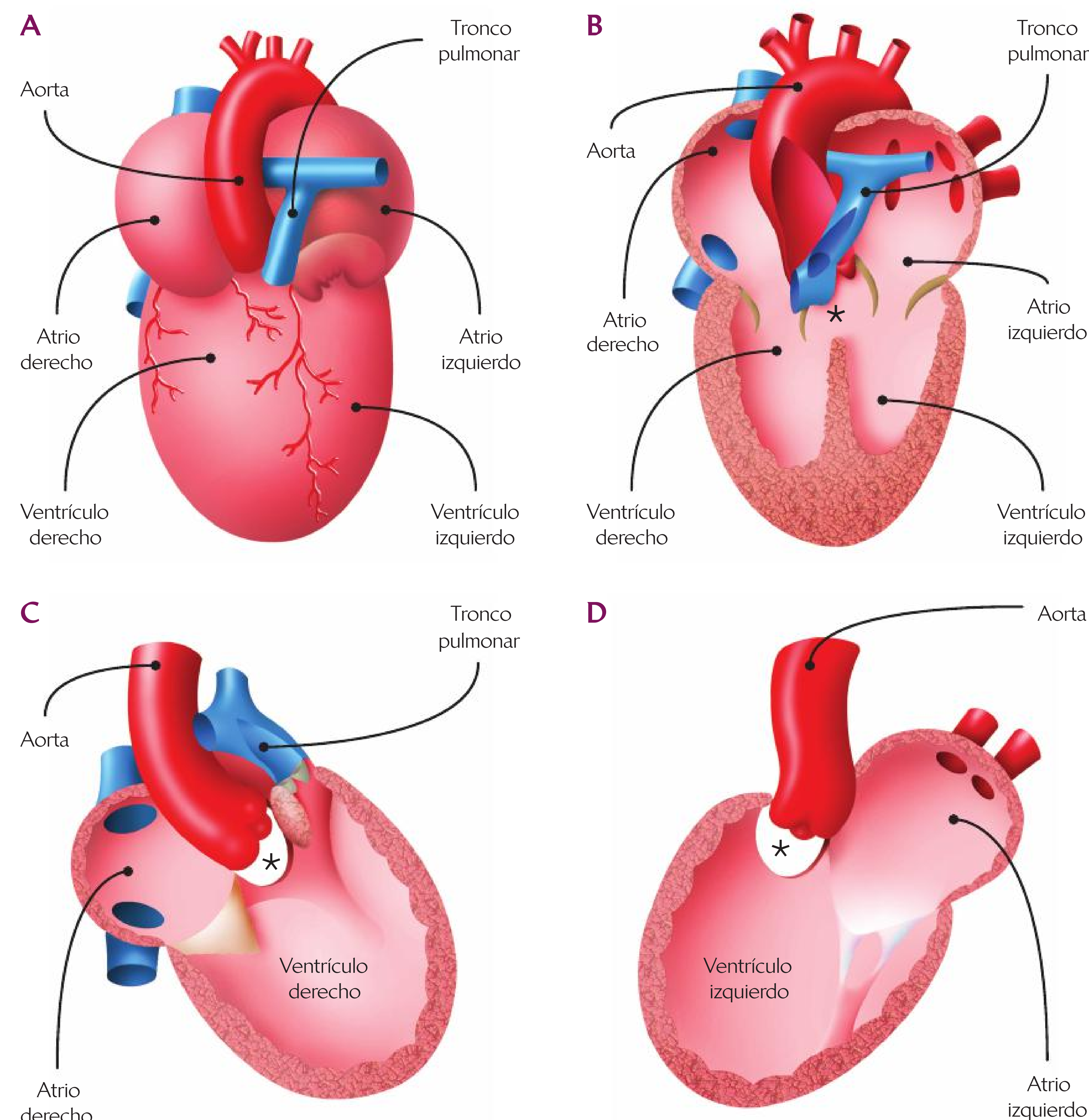
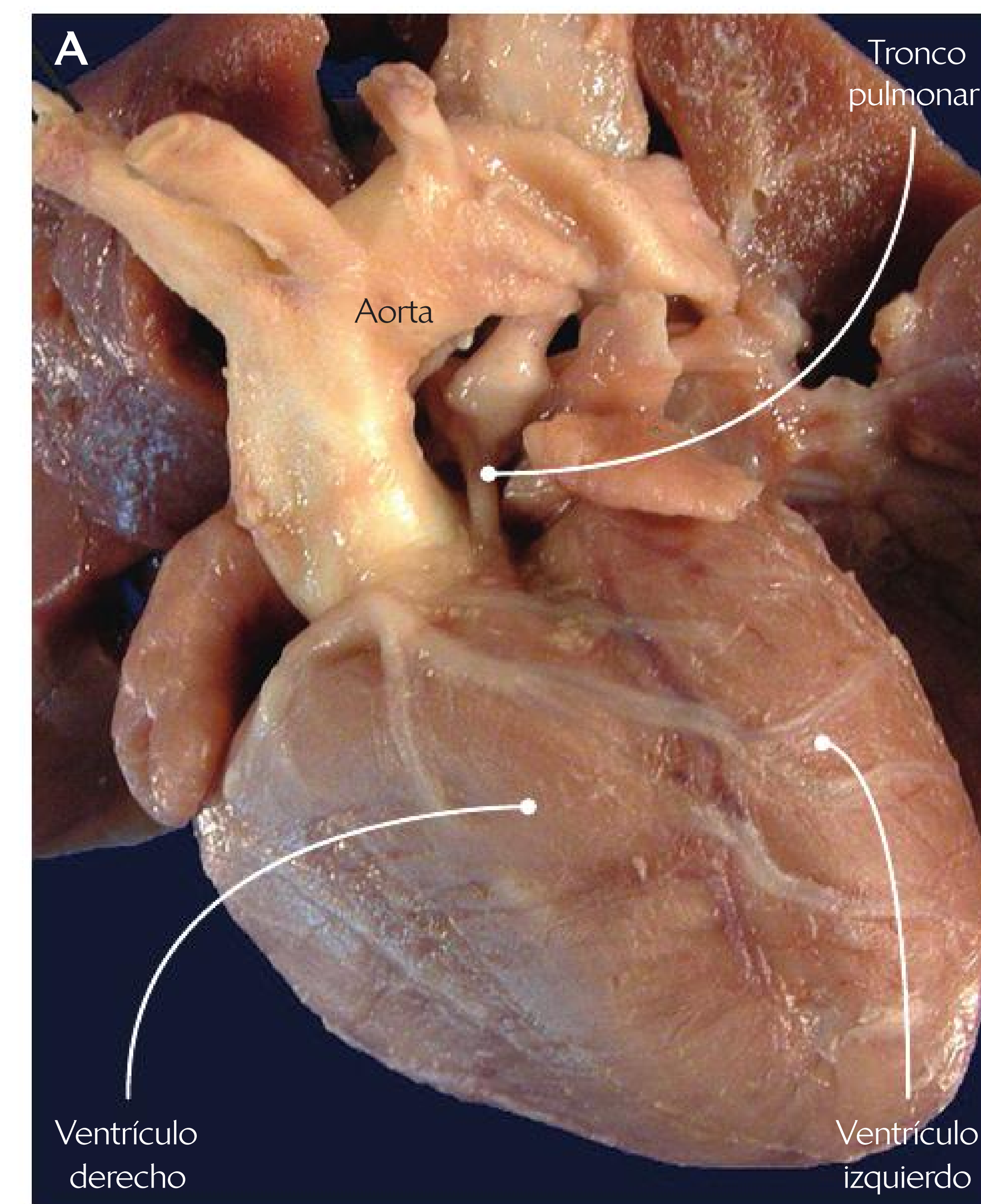


Figura 22-39. Tetralogía de Fallot. **A.** Aspecto externo, vista anterior. Se observa crecimiento del ventrículo derecho y tronco pulmonar de calibre disminuido. **B.** Aspecto interno, vista anterior. Nótese la comunicación interventricular, la emergencia de la aorta justo sobre ella, la salida del tronco pulmonar estenótica y la hipertrofia del ventrículo derecho. **C.** Disección del ventrículo derecho que muestra la emergencia del tronco pulmonar y parcialmente de la aorta que cabalga sobre la comunicación interventricular (*asterisco*). **D.** Disección del ventrículo izquierdo con la comunicación interventricular y la aorta cabalgante

interventricular, la comunicación interatrial y las anomalías de las arterias coronarias y de la valva mitral son las más frecuentes.

En esta cardiopatía se considera que la orientación y disposición del complejo septal troncoconal es anormal, el cual va a ser recto o casi recto (giro entre 0 y 90°). Esta alteración en el giro del tabique troncoconal determina que el cono anterolateral quede conectado al IV arco aórtico y el cono posteromedial al VI arco aórtico (**Figura 22-41**); cuando se incorporan los conos al segmento ventricular, el cono anterolateral formará el infundíbulo del ventrículo derecho, pero quedará conectado a la aorta ascendente, mientras que el cono posteromedial formará el vestíbulo o infundíbulo del ventrículo izquierdo, del cual surgirá el tronco pulmonar.

El pronóstico de los niños portadores de esta cardiopatía es malo, sobre todo si no tienen defectos asociados que ayuden a la fisiopatología de la lesión. Cuando el niño nace, el conducto arterioso inicia su proceso de cierre, lo cual agrava la situación del paciente, ya que este, de no existir defectos septales asociados, constituye la única vía de mezcla de sangre a través de la cual le pueda llegar al menos un poco de oxígeno a la circulación sistémica que va a todo el cuerpo; por ello a esta cardiopatía se le considera "dependiente del conducto". El tratamiento de urgencia de estos niños consiste en tratar de que no se cierre el conducto arterioso, para lo cual se pueden utilizar prostaglandinas. Posteriormente se intenta la corrección quirúrgica, y dependiendo de si tiene o no lesiones asociadas, se realiza inversión de la circulación a nivel atrial (cirugía de Mustard o de Senning) o a nivel arterial (cirugía de Jatene), o algunos otros procedimientos. En cualquiera de estas cirugías la mortalidad es alta.

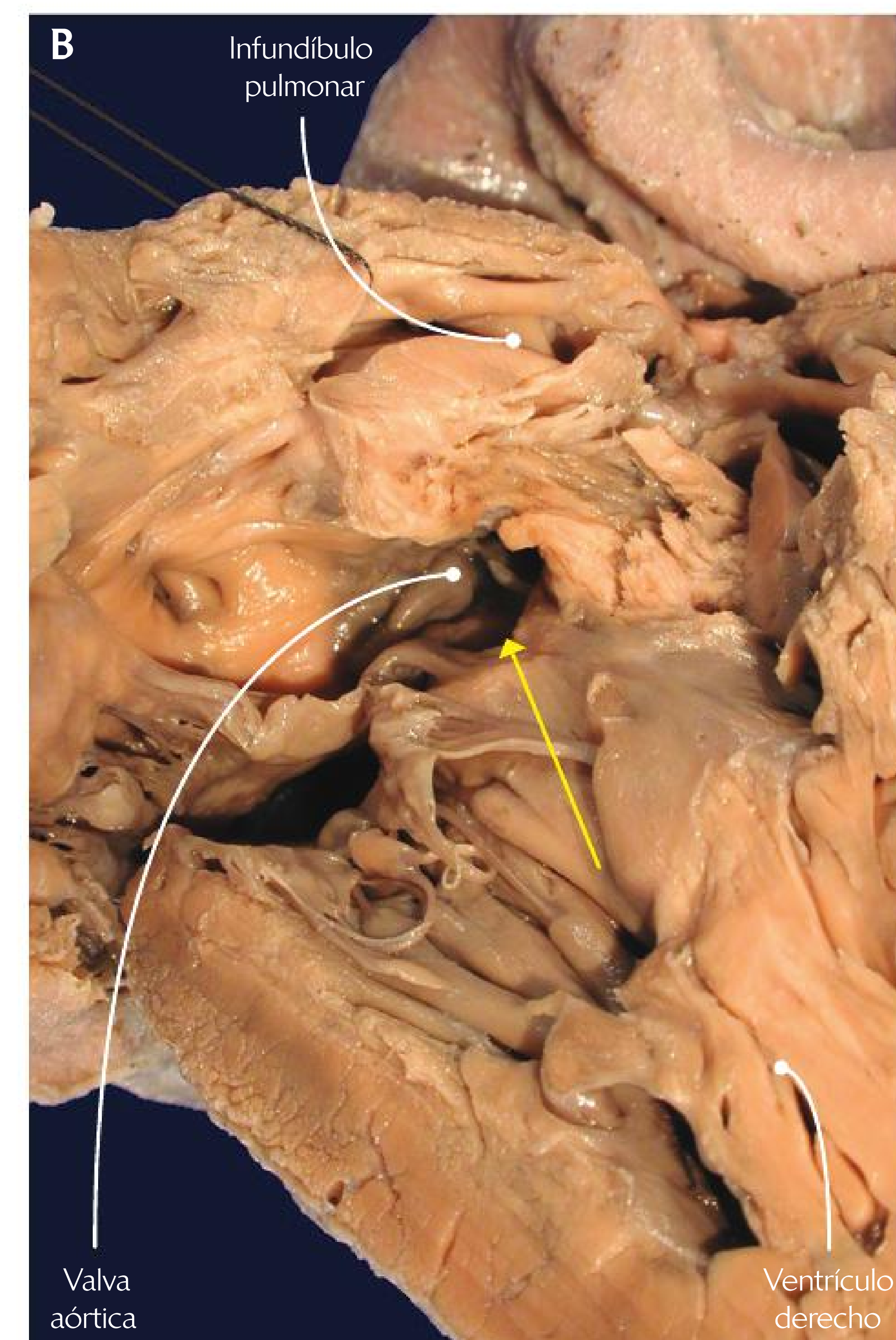


Tronco arterioso común persistente

El tronco arterioso común persistente es una cardiopatía congénita cianógena, caracterizada por la emergencia de un tronco arterial único de la base de los ventrículos, del cual se originan directamente la circulación sistémica, la circulación pulmonar y la circulación coronaria (**Figura 22-43**). Es **prácticamente** obligada la presencia de una comunicación interventricular de tipo perimembranosa y anterior.

Es una anomalía poco frecuente, con una incidencia del 0.2-0.3% entre todas las cardiopatías congénitas. De acuerdo con su historia natural, el 50% de los niños que presentan este defecto mueren durante el primer mes de vida posnatal. Se asocia con gran frecuencia con la microdeleción 22q11.2.

Se considera que esta alteración es debida a un trastorno de la tabicación troncoconal, con ausencia parcial o total de los tabiques aortopulmonar, troncal y conal. Dependiendo del grado de compromiso de cada uno de estos tabiques, puede manifestarse morfológicamente de diferente forma, lo cual ha sido la base de diferentes clasificaciones de este defecto. La más aceptada en todo el mundo es la clasificación de Collett y Edwards (1949), quienes dividieron a esta cardiopatía en cuatro tipos diferentes con base fundamentalmente en la manera como se origina la circulación pulmonar.



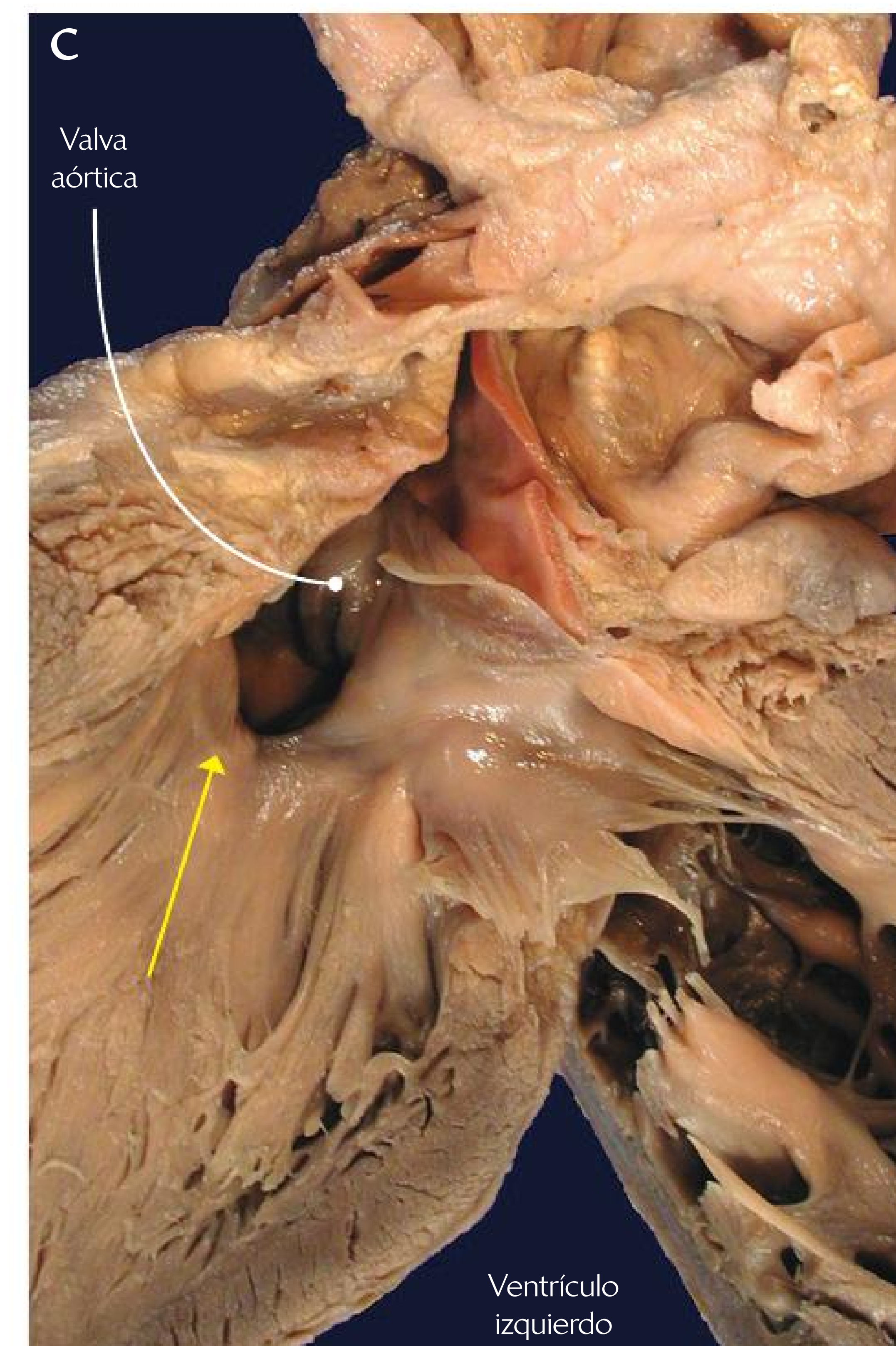


Figura 22-40. Tetralogía de Fallot. Corazón humano con esta cardiopatía. **A.** Aspecto externo, vista anterior. **B.** Disección del ventrículo derecho. **C.** Disección del ventrículo izquierdo. Se observa la aorta parcialmente emergiendo de ambos ventrículos justo sobre la comunicación interventricular

La valva que resguarda la salida del tronco arterioso común persistente se denomina *valva troncal* y puede presentar de dos a ocho sigmoideas; lo más frecuente es que presente tres o cuatro, y es habitual que esté displásica o malformada, produciendo estenosis o insuficiencia valvular (**Figura 22-43C**).

SEGMENTO ARTERIAL: AORTA Y TRONCO PULMONAR

El segmento arterial está constituido por la aorta ascendente y el tronco principal de la arteria pulmonar, que se desarrollan fundamentalmente del saco aortopulmonar y del tronco arterioso. Las ramas principales de estas arterias se forman a partir de los arcos aórticos.

Saco aortopulmonar

Del saco aortopulmonar se desarrolla la mayor parte de la aorta ascendente y el tronco principal de la arteria pulmonar.

El saco aortopulmonar o aorta ventral es un ensanchamiento del extremo distal del tubo cardíaco que se produce en el sitio de origen de los arcos aórticos y que une a estos con el tronco arterioso, estando incluido dentro del mesénquima de los arcos faríngeos. Entre el IV y VI par de arcos aórticos se desarrolla, en la etapa de pos-asa (día 31 ± 1), una cresta que se acentúa progresivamente y que se denomina ***tabique aortopulmonar*** (**Figura 22-31B**); este tabique tiene una forma semilunar, con un extremo superior e izquierdo que se continúa con la cresta troncal superior, y un extremo inferior y derecho en continuidad con la cresta troncal inferior. El tabique aortopulmonar crece en dirección del tronco arterioso hasta fusionarse con las crestas troncales que, a partir de este punto, comienzan también la fusión entre sí en dirección proximal (**Figura 22-31C,D**). La disposición del tabique aortopulmonar determina que el IV par de arcos aórticos quede conectado con la porción derecha del tronco arterioso, y este a su vez con el cono posteromedial; el VI par de arcos aórticos (futuras ramas pulmonares), que ocupa una posición dorsal e izquierda, queda unido con la porción izquierda del tronco arterioso y este a su vez con el cono anterolateral (**Figura 22-36B**).

Algunos estudios experimentales han demostrado que la mayor parte de las grandes arterias se origina de las paredes del saco aortopulmonar y del tabique aortopulmonar, y no del tronco arterioso, como se ha considerado tradicionalmente, puesto que se ha visto que este último solo interviene en la porción proximal de la aorta y del tronco pulmonar, es decir, en la región que queda inmediatamente por encima de los planos valvulares aórtico y pulmonar (**Figuras 22-31F y 22-44**).

Arcos aórticos

De los arcos aórticos se forman las arterias de la cara y cuello, las ramas de la aorta y del tronco pulmonar, el cayado aórtico y el conducto arterioso.

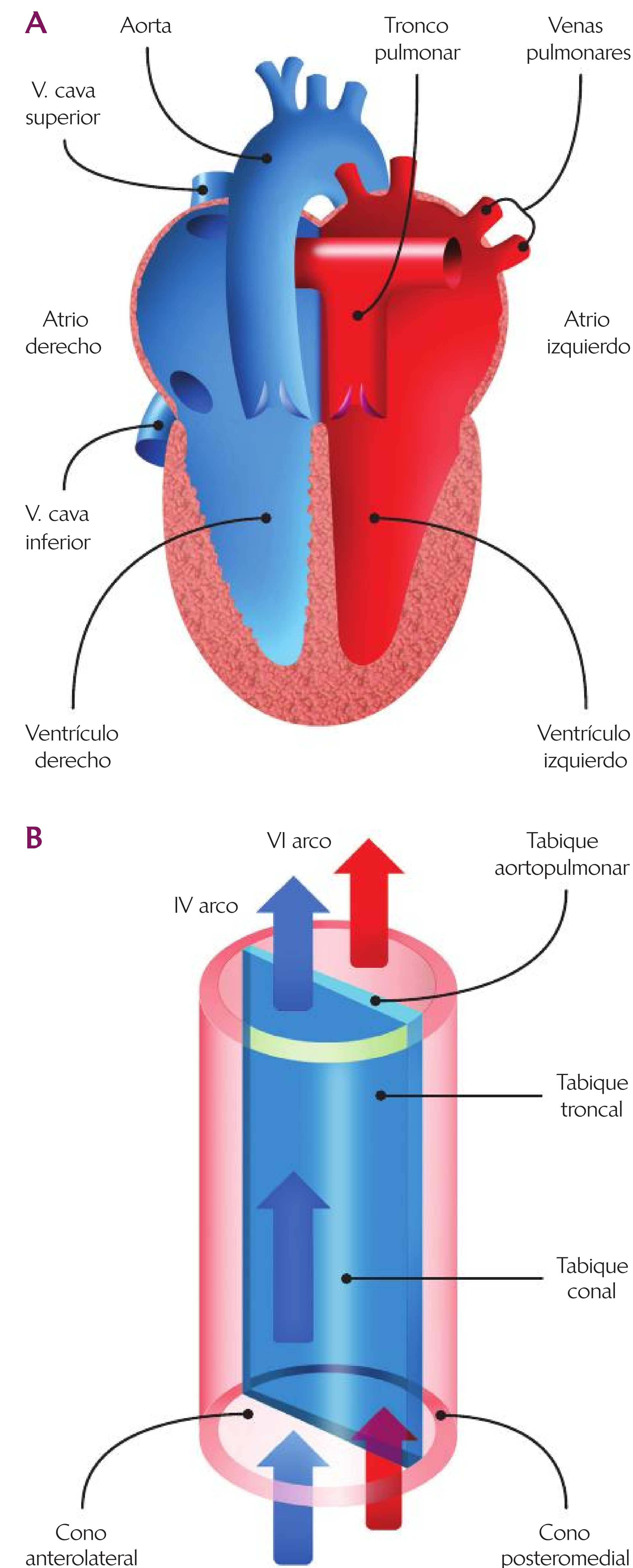


Figura 22-41. Transposición completa de las grandes arterias. **A.** Aspecto interno, vista anterior, que muestra a la aorta emergiendo del ventrículo derecho y al tronco pulmonar surgiendo del ventrículo izquierdo. **B.** Probable embriopatogenia de esta cardiopatía: el complejo septal infundibuloarterial nace recto, lo que determina que el cono anterolateral quede conectado con el IV arco aórtico y, en consecuencia, que este reciba la sangre procedente del ventrículo derecho (*flechas azules*), y el cono posteromedial quede relacionado con el VI arco aórtico, por lo tanto, recibiendo sangre procedente del ventrículo izquierdo (*flechas rojas*)

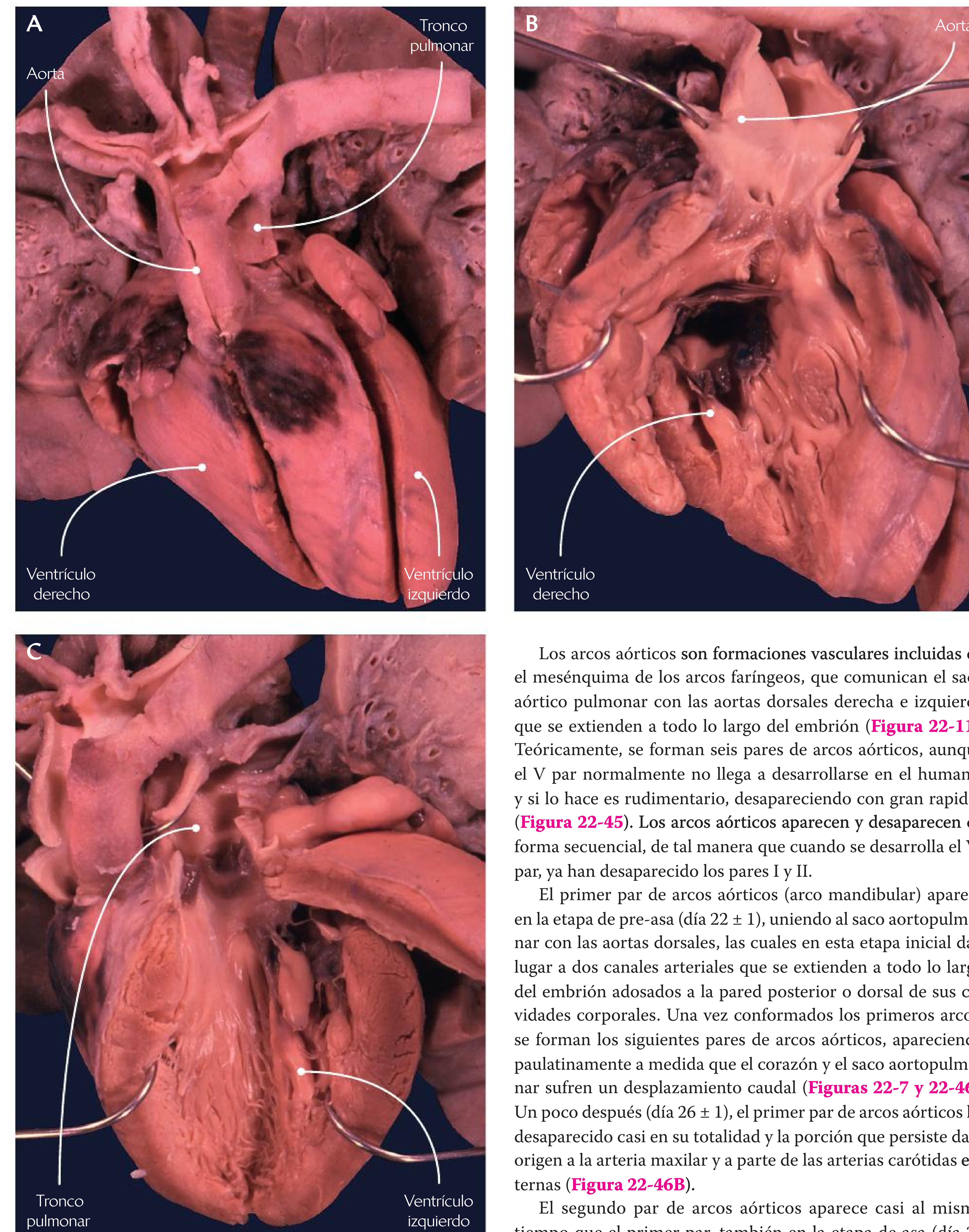
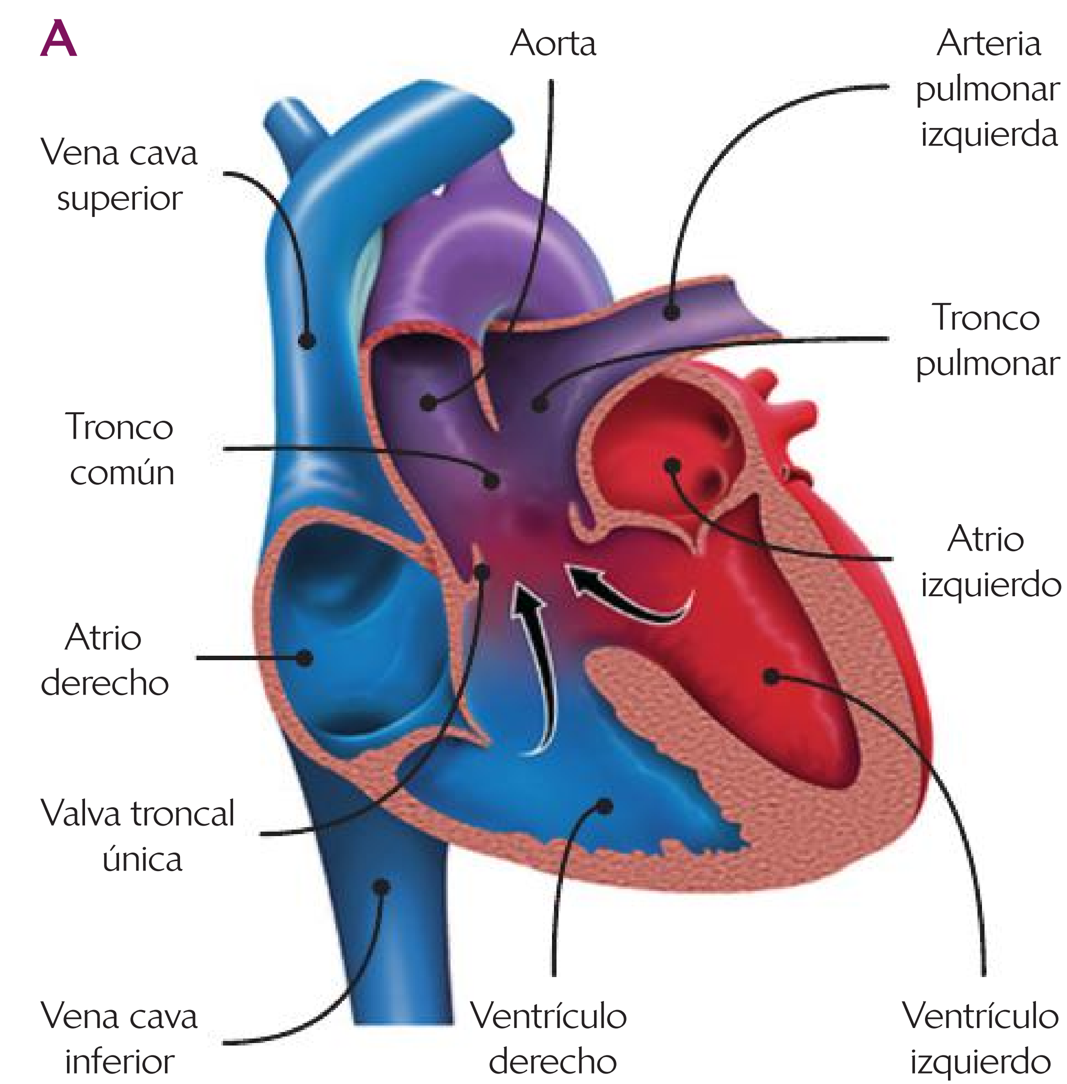


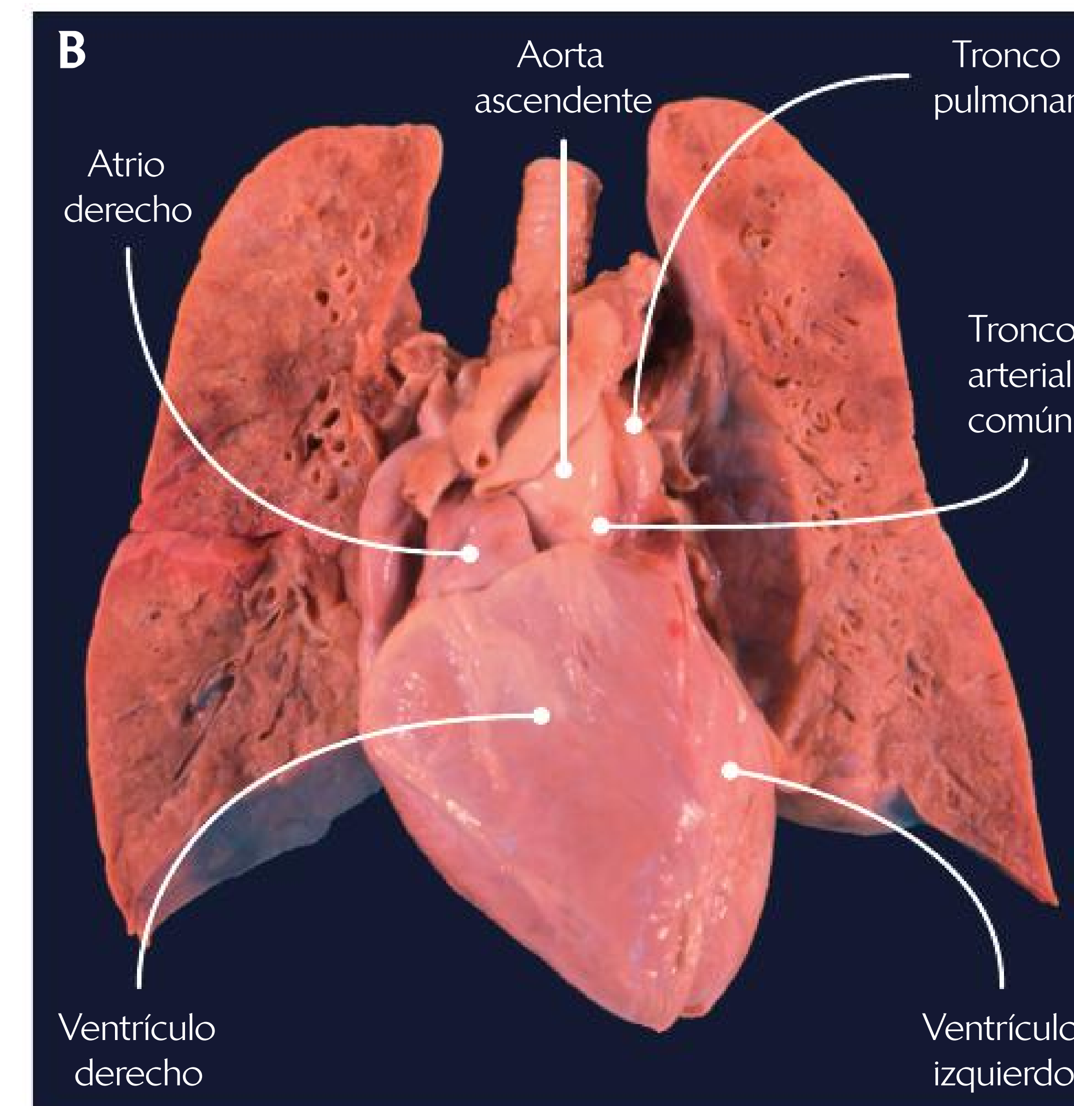
Figura 22-42. Transposición completa de las grandes arterias. Corazón humano con esta cardiopatía. **A.** Aspecto externo, vista anterior que muestra la relación de las grandes arterias con la aorta en posición anterior y derecha con respecto al tronco pulmonar. **B.** Disección del ventrículo derecho que permite ver la emergencia de la aorta de esta cavidad. **C.** Disección del ventrículo izquierdo, donde se aprecia al tronco pulmonar surgiendo de este ventrículo

Los arcos aórticos **son formaciones vasculares incluidas en** el mesénquima de los arcos faríngeos, que comunican el saco aórtico pulmonar con las aortas dorsales derecha e izquierda que se extienden a todo lo largo del embrión (**Figura 22-11**). Teóricamente, se forman seis pares de arcos aórticos, aunque el V par normalmente no llega a desarrollarse en el humano, y si lo hace es rudimentario, desapareciendo con gran rapidez (**Figura 22-45**). **Los arcos aórticos aparecen y desaparecen de** forma secuencial, de tal manera que cuando se desarrolla el VI par, ya han desaparecido los pares I y II.

El primer par de arcos aórticos (arco mandibular) aparece en la etapa de pre-asa (día 22 ± 1), uniendo al saco aortopulmonar con las aortas dorsales, las cuales en esta etapa inicial dan lugar a dos canales arteriales que se extienden a todo lo largo del embrión adosados a la pared posterior o dorsal de sus cavidades corporales. Una vez conformados los primeros arcos, se forman los siguientes pares de arcos aórticos, apareciendo paulatinamente a medida que el corazón y el saco aortopulmonar sufren un desplazamiento caudal (**Figuras 22-7 y 22-46**). Un poco después (día 26 ± 1), el primer par de arcos aórticos ha desaparecido casi en su totalidad y la porción que persiste dará origen a la arteria maxilar y a parte de las arterias carótidas externas (**Figura 22-46B**).

El segundo par de arcos aórticos aparece casi al mismo tiempo que el primer par, también en la etapa de asa (día 22 ± 1), inmediatamente caudal al primer par (**Figura 22-46A**); conecta también el saco aortopulmonar con las aortas dorsales (**Figuras 22-7 y 22-46B**), **e igual que el arco precedente,** desaparece unos cuantos días después (día 26 ± 1) y persisten solo algunas porciones que formarán las arterias hioideas y estapedias.





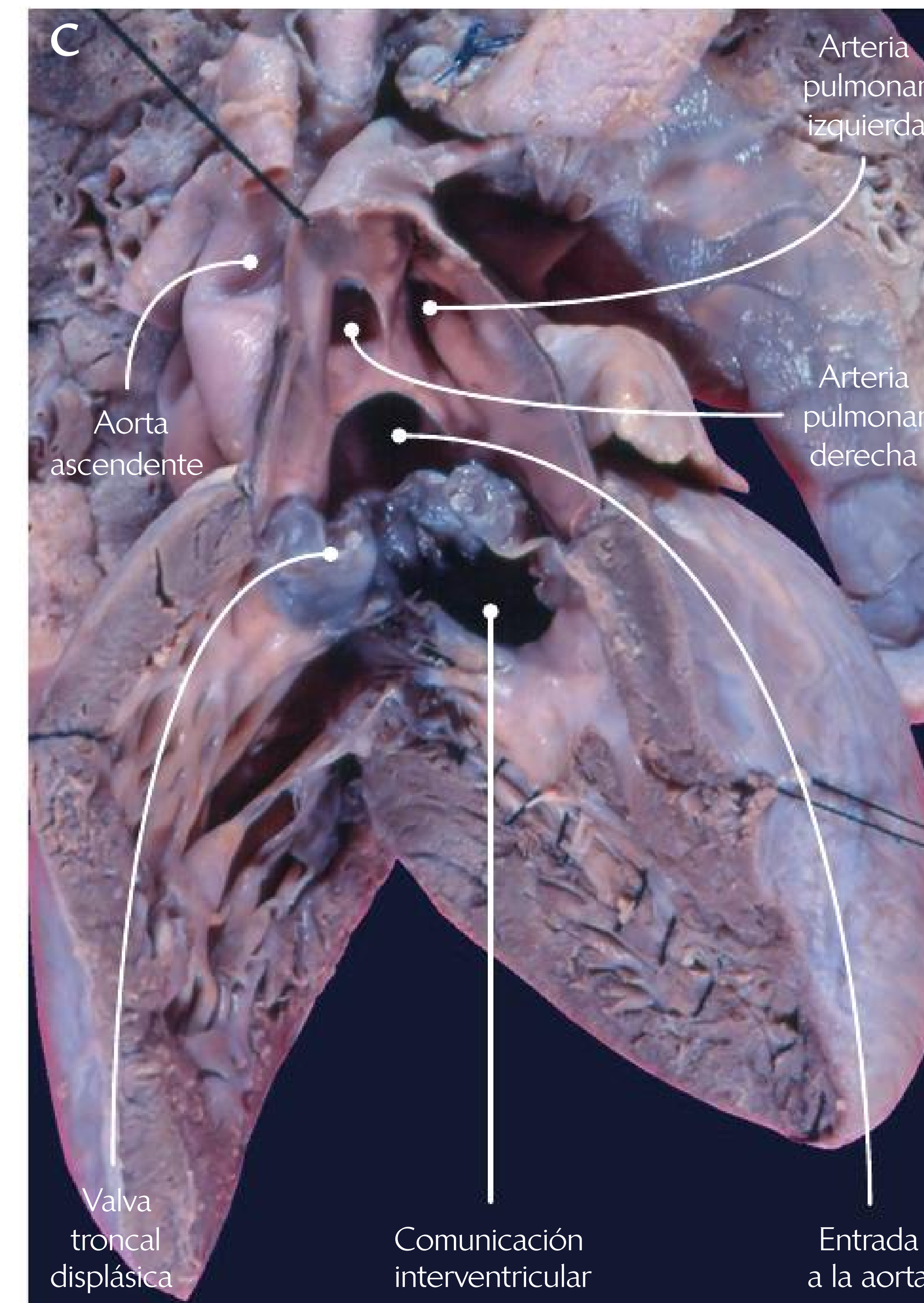


Figura 22-43. Tronco arterioso común persistente. **A.** Representación esquemática de esta cardiopatía donde se muestran las características internas de las cavidades del corazón y la emergencia del tronco arterial único de los ventrículos. **B.** Aspecto externo de un corazón humano con tronco arterioso común persistente, del tipo I de Collett y Edwards, en una vista ventral. **C.** Se han abierto el ventrículo derecho y el tronco arterial único; nótense la emergencia de este vaso justo por encima de la comunicación interventricular, la valva troncal displásica y los orificios de emergencia de las arterias pulmonares derecha e izquierda

En la etapa de pos-asa tardía (día 28 ± 1) ya pueden identificarse los III, IV y VI pares de arcos aórticos, ya que los dos primeros han desaparecido (**Figura 22-46C**). **En esta etapa, las aortas dorsales derecha e izquierda se fusionan entre sí a partir del nivel donde se está formando el diafragma, persistiendo separadas por arriba de este, y como una única arteria de este nivel hacia abajo (Figura 22-46C). También en esta etapa es cuando se forma el tabique aortopulmonar en el interior del saco aortopulmonar (Figuras 22-31 B y 22-46C), quedando** dispuesto de tal manera que deja a los III y IV arcos aórticos conectados con la porción derecha del tronco arterioso, y a los VI arcos aórticos con su porción izquierda (**Figuras 22-36 y 22-46C**). **Mientras tanto, alrededor de los pulmones en formación** se está integrando un plexo arterial, el cual comienza a contactar a través de una rama de cada pulmón con los VI arcos aórticos. Las séptimas arterias intersegmentarias hacen su aparición más o menos a la altura donde está ocurriendo la fusión de las aortas dorsales (**Figura 22-46C**).

Al finalizar la quinta semana (día 35 ± 1), los arcos aórticos comienzan a perder la simetría que habían presentado desde su aparición (**Figura 22-46D**). **Los segmentos de aortas dorsales** situados entre los III y IV arcos comienzan a desaparecer, y estos arcos se estiran como consecuencia del descenso que está sufriendo el corazón. Los IV arcos aórticos persisten de ambos lados aunque ya muy diferentes entre sí. Con respecto a los VI arcos aórticos, la porción distal del VI arco derecho se oblitera y desaparece, mientras que el izquierdo persiste en toda su extensión. El saco aortopulmonar se ha alargado y dividido totalmente formando ya, junto con el tronco arterioso, la aorta ascendente a partir de la porción derecha de ambos y el tronco pulmonar **a partir de la porción izquierda (Figura 22-46D). El** plexo arterial peripulmonar, a través de una rama de cada pulmón, queda conectado a la porción proximal de los VI arcos aórticos; en esta etapa comienza a observarse también una migración cefálica de ambas séptimas arterias intersegmentarias, aproximándose a los arcos aórticos.

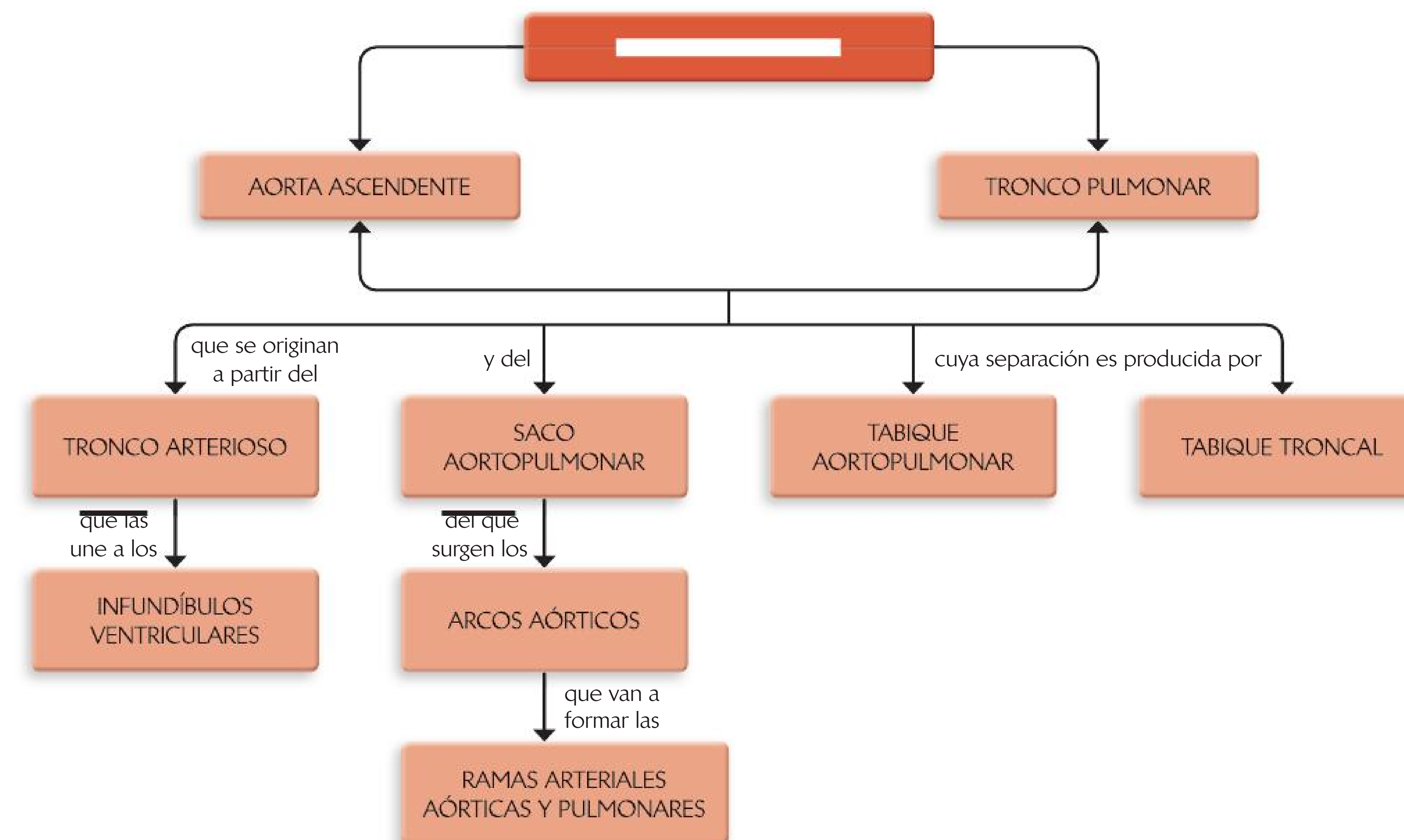


Figura 22-44. Diagrama del desarrollo del segmento arterial

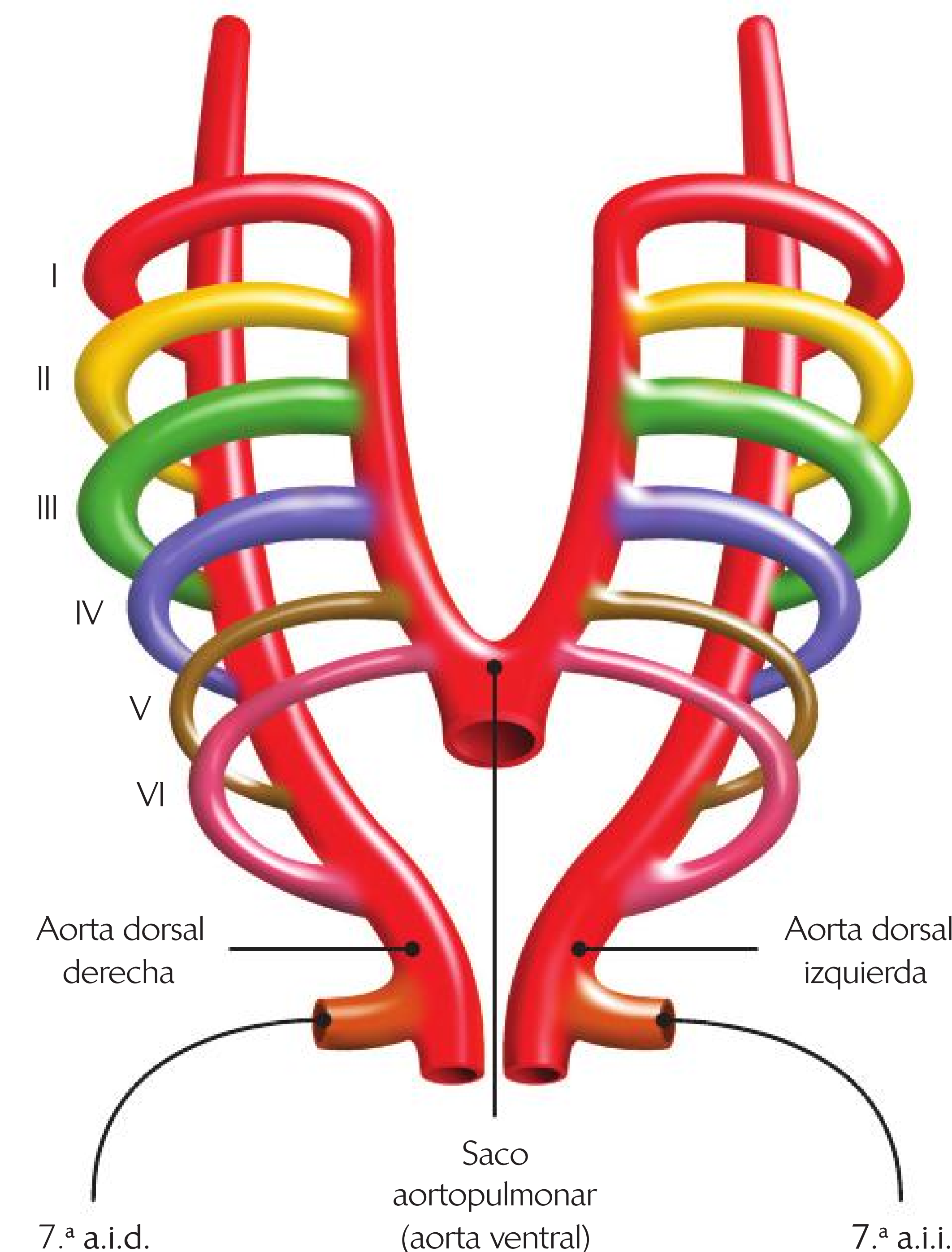


Figura 22-45. Desarrollo de los arcos aórticos. Representación hipotética de los arcos aórticos. Vista ventral. Los seis pares de arcos aórticos surgen del saco aórtico (aorta ventral), continuándose con una aorta dorsal de cada lado. I, primer par; II, segundo par; III, tercer par; IV, cuarto par; V, quinto par; VI, sexto par; 7.ª a.i.d., séptima arteria intercostal derecha; 7.ª a.i.i., séptima arteria intercostal izquierda

En la sexta semana (día 39 ± 1), el saco aortopulmonar ha continuado alargándose en dirección distal, con lo que tanto la arteria pulmonar principal como la aorta ascendente aumentan su longitud; del lado aórtico, dicho alargamiento alcanza la porción inicial del arco aórtico y el tronco arterial braquiocefálico derecho (**Figura 22-46E**). En esta etapa se oblitera y desaparece la porción de la aorta dorsal derecha, situada entre su unión con la aorta dorsal izquierda y el origen de la arteria intersegmentaria derecha; el resto de la aorta dorsal derecha persiste formando parte de la arteria subclavia derecha.

El resultado de todos estos cambios es la formación de un sistema arterial separado compuesto por la aorta ascendente y el tronco pulmonar, que a su vez dan origen a las diferentes ramas arteriales que llevan la sangre al circuito sistémico y pulmonar (**Figura 22-46F y Cuadro 22-3**). Del III par de arcos aórticos se originarán finalmente las arterias carótidas comunes y la porción proximal de las arterias carótidas internas, cuya porción distal se desarrollará a partir de la prolongación cefálica de las aortas dorsales primitivas. Del IV arco aórtico izquierdo se forma el segmento del cayado aórtico, comprendido entre la carótida primitiva izquierda y la arteria subclavia izquierda. Del IV arco aórtico derecho proviene el segmento proximal de la arteria subclavia derecha, cuya porción distal estará conformada por una porción de aorta dorsal derecha y por la séptima arteria intersegmentaria derecha. En cuanto al VI arco aórtico izquierdo, de su porción proximal surgirá la parte proximal de la rama pulmonar izquierda y de su porción distal el conducto arterioso, el cual se oblitera al nacimiento. Del VI arco aórtico derecho, porción proximal, se formará la parte proximal de la arteria pulmonar derecha.

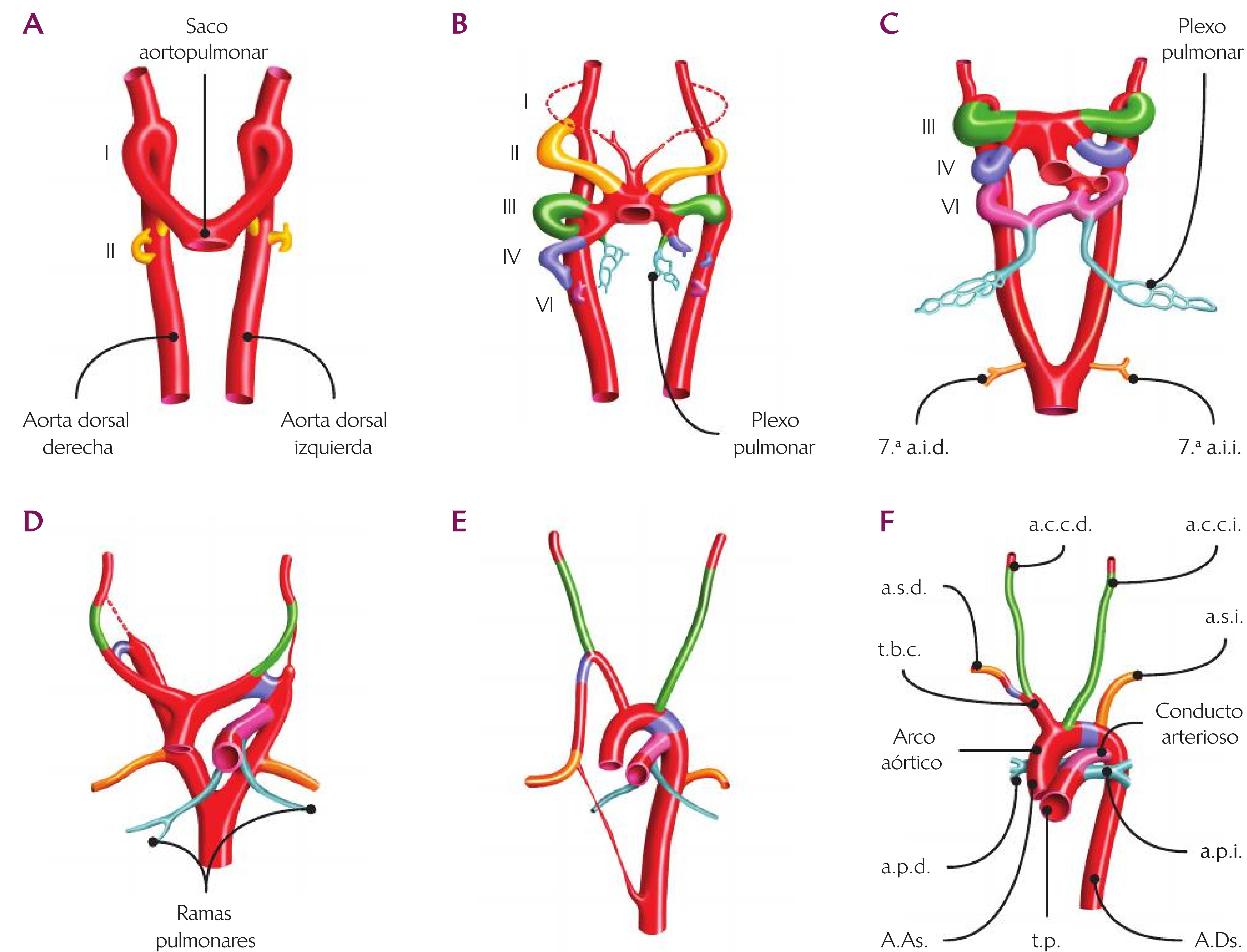


Figura 22-46. Desarrollo de los arcos aórticos, vista ventral. **A.** Embrión de 22 a 24 ± 1 días. **B.** Embrión de 26 ± 1 días. **C.** Embrión de 28 ± 1 días. **D.** Embrión de 35 ± 1 días. **E.** Embrión de 39 ± 1 días. **F.** Grandes arterias y sus ramas principales definitivas. Los colores de las arterias definitivas simbolizan su origen embriológico, tal como están representadas en los tres primeros esquemas. I, primer par; II, segundo par; III, tercer par; IV, cuarto par; VI, sexto par; 7.ª a.i.d., séptima arteria intercostal derecha; 7.ª a.i.i., séptima arteria intercostal izquierda; A.As., aorta ascendente; A.Ds., aorta descendente; a.c.c.d., arteria carótida común derecha; a.c.c.i., arteria carótida común izquierda; a.p.d., arteria pulmonar derecha; a.p.i., arteria pulmonar izquierda; a.s.d., arteria subclavia derecha; a.s.i., arteria subclavia izquierda; t.b.c., tronco braquiocefálico; t.p., tronco pulmonar

El desarrollo anómalo de los arcos aórticos puede causar diversas alteraciones, de las cuales algunas son consideradas solo variaciones anatómicas, como el arco aórtico derecho y el origen independiente de las arterias carótida común derecha y subclavia derecha, mientras que otras, al alterar la hemodinámica, sí son consideradas como verdaderas cardiopatías congénitas, tales como la persistencia del conducto arterioso (**Figura 22-47**) y la coartación aórtica (**Figura 22-48**), entre muchas otras (**Alteraciones de los arcos aórticos**).

! ALTERACIONES DE LOS ARCOS AÓRTICOS

Persistencia del conducto arterioso

Al momento del nacimiento, el bebé aún tiene permeable el vaso que conecta a la aorta con la arteria pulmonar y que le permitió el paso de sangre de la pulmonar hacia la aorta durante toda la vida fetal como parte de la circulación fetal. Cuando el bebé comienza a respirar, los pulmones se distienden, aumenta el flujo sanguíneo hacia ellos y crece la concentración de O_2 en la sangre circulante del niño, lo que estimula el cierre fisiológico del conducto arterioso, consistente en la disminución de su calibre por contracción de las capas musculares que rodean a este vaso. En el transcurso de las 2 o 3 semanas siguientes ocurre el cierre anatómico **del conducto, en donde hay proliferación de la** íntima de este vaso hasta cerrar su luz e impedir el paso de sangre en cualquier sentido. Cuando esto no ocurre, este vaso, que es normal e indispensable durante la vida prenatal, se convierte en patológico y dañino para el niño y da lugar a la llamada *persistencia del conducto arterioso*.

La persistencia del conducto arterioso es una cardiopatía congénita acianógena, consistente en la falta de cierre del conducto arterioso durante la etapa posnatal, que permite un cortocircuito arteriovenoso con paso de sangre de la aorta hacia la arteria pulmonar (**Figura 22-47A**) e **hipertensión pulmo**nar, la cual en pocos años puede llegar a ser irreversible. Como defecto aislado es la anomalía congénita del corazón más frecuente en todo el mundo, constituyendo en México el 25-35% de todas las cardiopatías congénitas; resulta más frecuente en

Cuadro 22-3. Segmentos arteriales de la unión ventriculoarterial y su origen embrionario

Estructura anatómica		Estructuras vasculares embrionarias que participan
Aorta	Ascendente	Saco aortopulmonar
	Arco aórtico	Saco aortopulmonar + IV arco aórtico izquierdo + Aorta dorsal izquierda
	Descendente	Aorta dorsal izquierda
Tronco arterial braquiocefálico derecho		Saco aortopulmonar
Arteria subclavia	Derecha	IV arco aórtico derecho + Aorta dorsal derecha + 7.ª arteria intersegmentaria derecha
	Izquierda	7.ª arteria intersegmentaria izquierda
Arterias carótidas comunes	Derecha	III arcos aórticos derecho e izquierdo
	Izquierda	
Arterias carótidas internas	Derecha	III arcos aórticos derecho e izquierdo
	Izquierda	
Arterias carótidas externas (parte)	Derecha	I arcos aórticos derecho e izquierdo
	Izquierda	
Conducto arterioso		VI arco aórtico izquierdo (porción distal)
Tronco pulmonar	Principal	Saco aortopulmonar
	Arteria pulmonar derecha	VI arco aórtico derecho (porción proximal) + Plexo peripulmonar derecho
	Arteria pulmonar izquierda	VI arco aórtico izquierdo (porción proximal) + Plexo peripulmonar izquierdo

el sexo femenino que en el masculino (2 a 3:1). Su incidencia es mayor en poblaciones altas con respecto al nivel del mar.

El conducto arterioso persistente puede presentarse concomitante a otras cardiopatías congénitas, en ocasiones agravando la situación (como en la comunicación interatrial y en la comunicación interventricular) o, por el contrario, mejorando la condición hemodinámica del paciente (como en la tetralogía de Fallot) e incluso salvando momentáneamente la vida del niño (como en la transposición de grandes arterias y el síndrome de hipoplasia del corazón izquierdo, entre otras).

El diámetro y longitud del conducto arterioso pueden ser muy variables, lo que determinará en gran medida la cantidad de sangre que puede pasar a través de él; cuando es corto y grueso (**Figura 22-47B**) es más peligroso y dañino que cuando es largo y delgado.

Así, el conducto arterioso persistente es un vaso de paredes musculares, de tamaño variable, que une a la aorta descendente (a nivel del istmo) con la rama pulmonar izquierda; generalmente en el estudio histológico presenta capas gruesas de músculo liso colocadas en espiral y una íntima gruesa con sustancia mucoide.

El pronóstico es malo si se deja a su evolución natural, ya que puede provocar daño pulmonar irreversible, pero excelente si se le atiende de manera oportuna cerrando el conducto mediante: 1) tratamiento farmacológico (indometacina o ácido acetilsalicílico), 2) cateterismo intervencionista, o 3) ligadura quirúrgica.

Coartación aórtica

Es una cardiopatía congénita acianógena caracterizada por un estrechamiento de la luz de la aorta (antes, enfrente o después del origen del conducto arterioso) (**Figura 22-48**); puede ser puntual (tipo diafragma) (**Figura 22-48B**) o abarcar parte del arco aórtico (hipoplasia segmentaria) (**Figura 22-48C**). Puede presentarse como defecto único o asociarse con otros defectos del corazón (como la estenosis aórtica). Como defecto aislado, su frecuencia en México fluctúa entre el 5.4 y 8.2% entre todas las cardiopatías congénitas. Es más frecuente en el sexo masculino que en el femenino (2 a 3:1) y es la cardiopatía congénita que se asocia con mayor frecuencia con el síndrome de Turner.

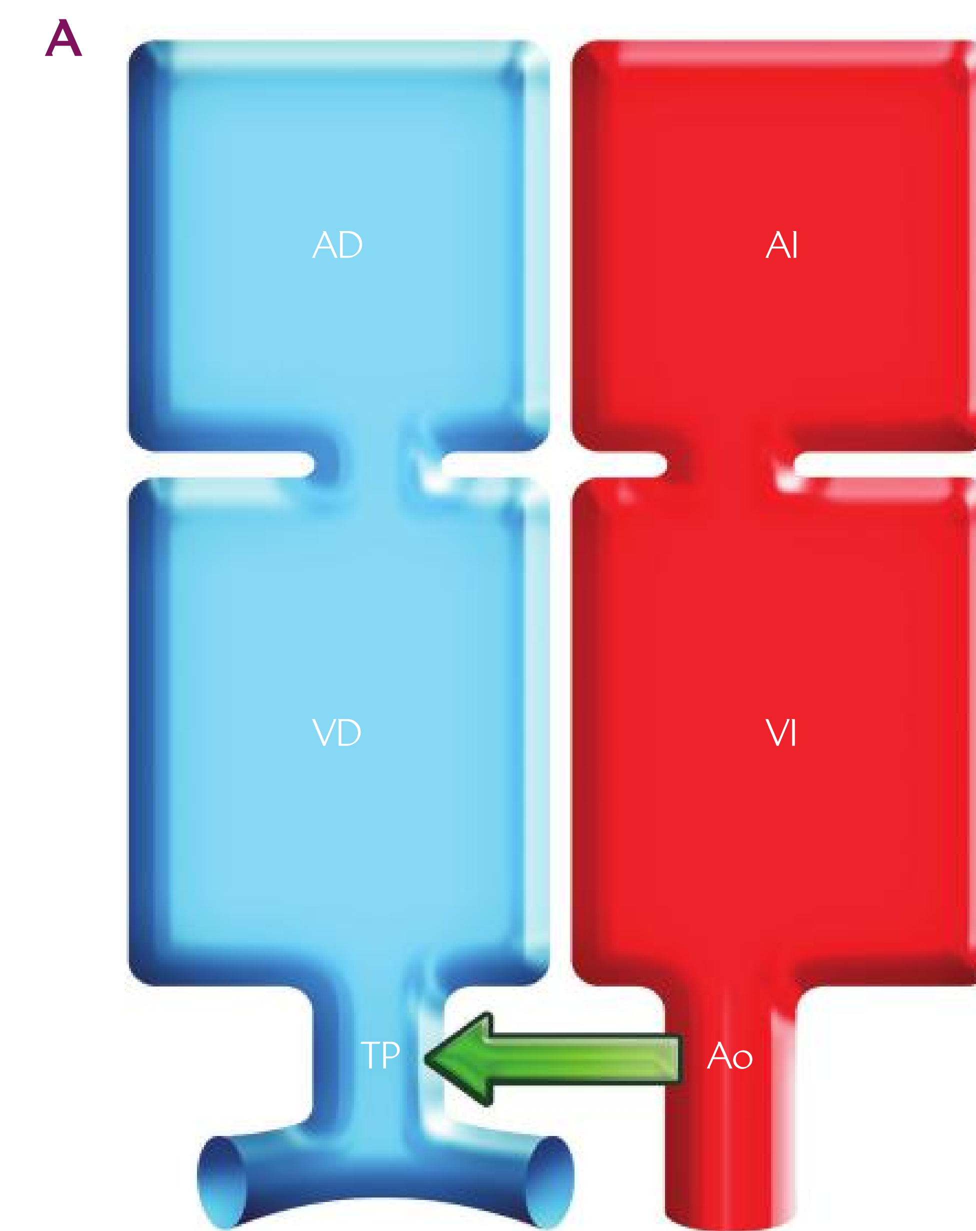
La coartación aórtica se considera un defecto en el desarrollo de las estructuras vasculares que forman el arco aórtico, debido a la disminución del flujo procedente de la aorta ascendente o a tejido de proliferación excesivo del cierre del conducto arterioso.

Su reconocimiento clínico suele ser fácil, debido a la ausencia o disminución notable de los pulsos femorales y a la existencia de hipertensión arterial limitada a los miembros superiores.

Su pronóstico dependerá de la gravedad del estrechamiento, pudiendo ser casi asintomático en los casos leves. Según el tipo de coartación, la corrección del defecto puede hacerse mediante cateterismo intervencionista (con catéter balón) o aortoplastia quirúrgica.

SUBSISTEMAS DEL CORAZÓN

Para que el corazón pueda funcionar de forma eficiente para beneficio de todos los tejidos del cuerpo, es necesario que disponga de una adecuada irrigación y de una muy bien coordinada contracción-relajación de sus fibras musculares. Para ello dispone de dos subsistemas: el sistema coronario y el sistema de conducción, que además tienen una íntima relación en su desarrollo.



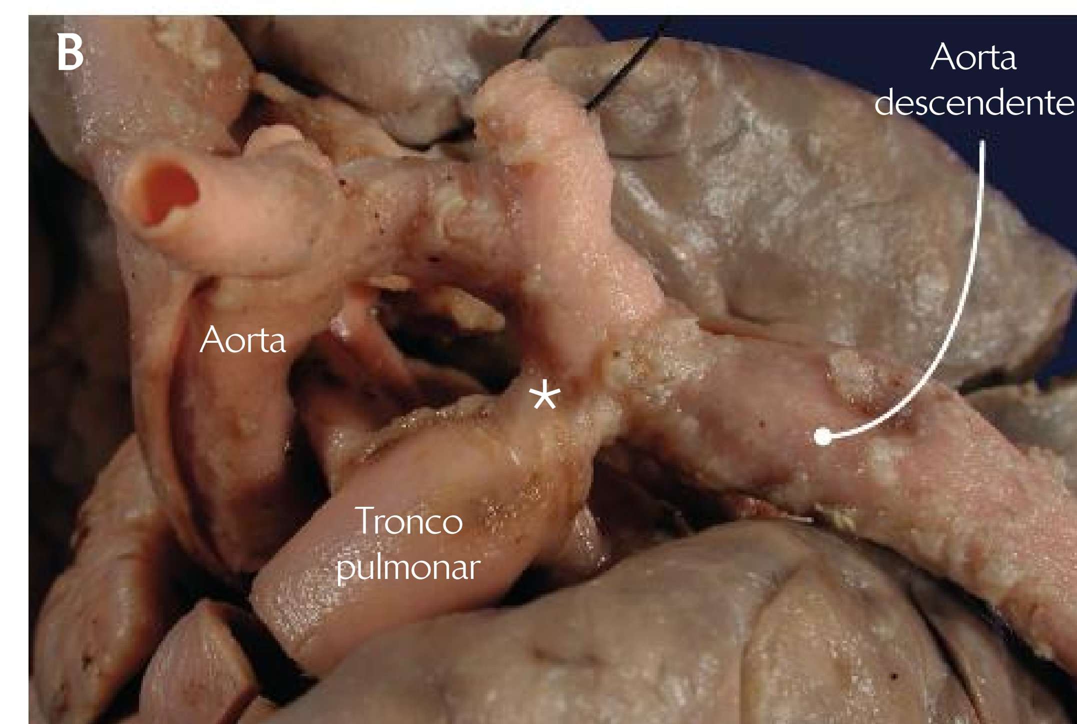
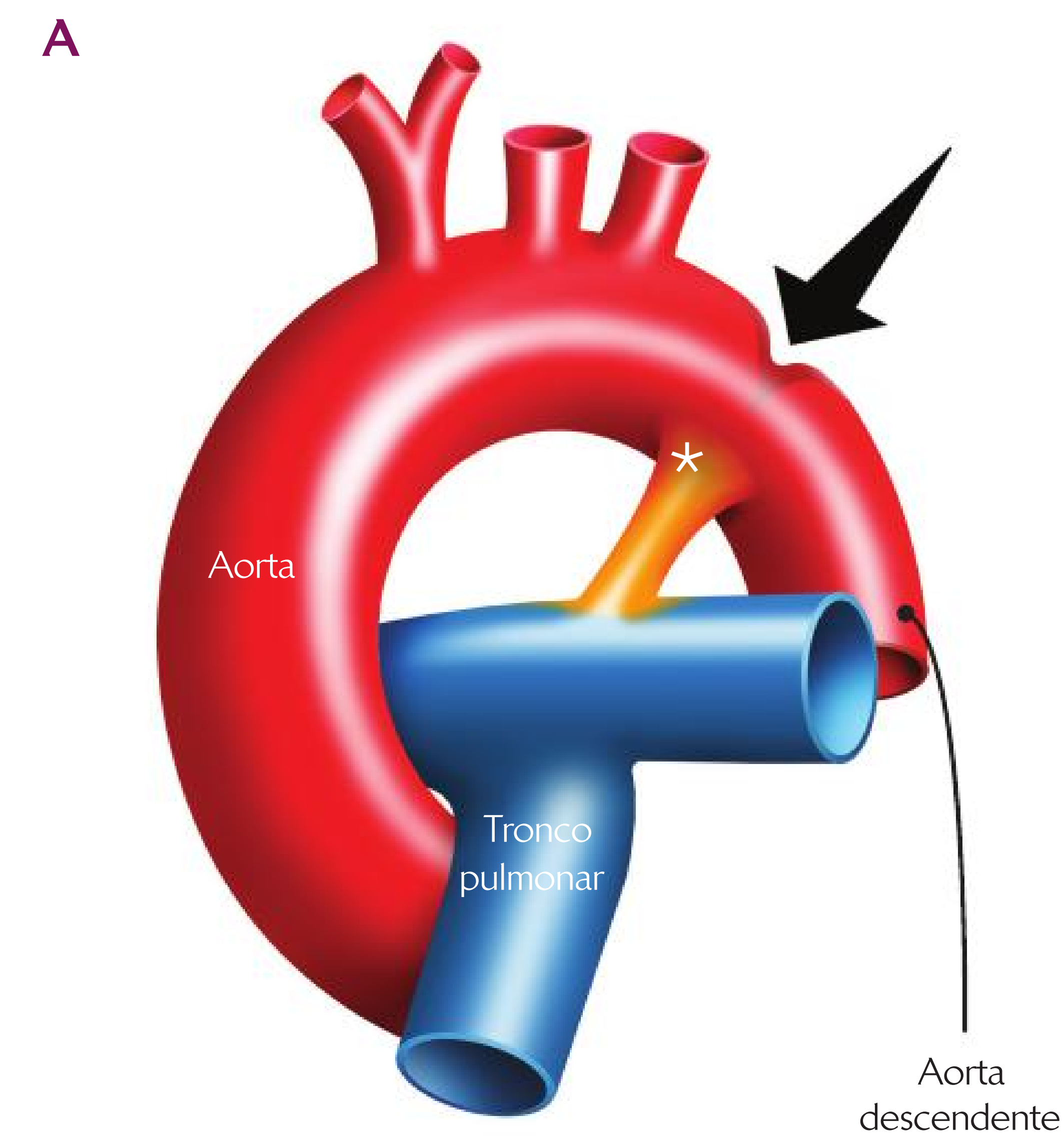


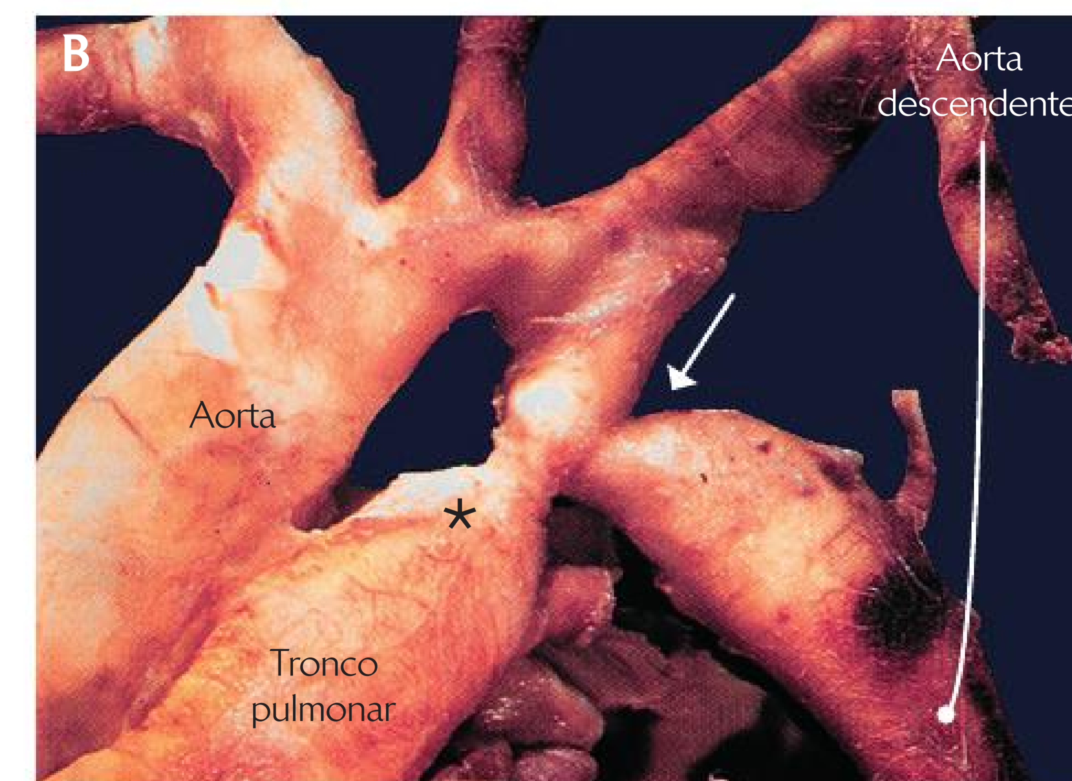
Figura 22-47. Persistencia del conducto arterioso. **A.** Representación esquemática de las cavidades cardíacas. La *flecha* indica el cortocircuito izquierda-derecha que existe en esta cardiopatía congénita. **B.** Corazón humano con esta cardiopatía, vista anteroizquierda del pedículo arterial del corazón. Obsérvese el conducto arterioso (*asterisco*) uniendo el arco aórtico con el tronco pulmonar y de un calibre casi tan grande como el arco aórtico o la aorta descendente

Sistema coronario

Las arterias y venas coronarias se desarrollan a partir de células que llegan del órgano proepicárdico de manera simultánea a la formación del pericardio.

El sistema coronario está formado por una parte arterial y una venosa, con intermedio entre estas del lecho capilar. Las arterias coronarias **se pueden dividir en dos grandes categorías:** las que tienen una posición subepicárdica y las que son intramiocárdicas. Hasta hace algunas décadas se creía que todo el árbol arterial coronario se originaba a partir de las paredes de la aorta y de ahí crecían y se extendían por todo el corazón; sin embargo, algunos estudios de los últimos años han demostrado





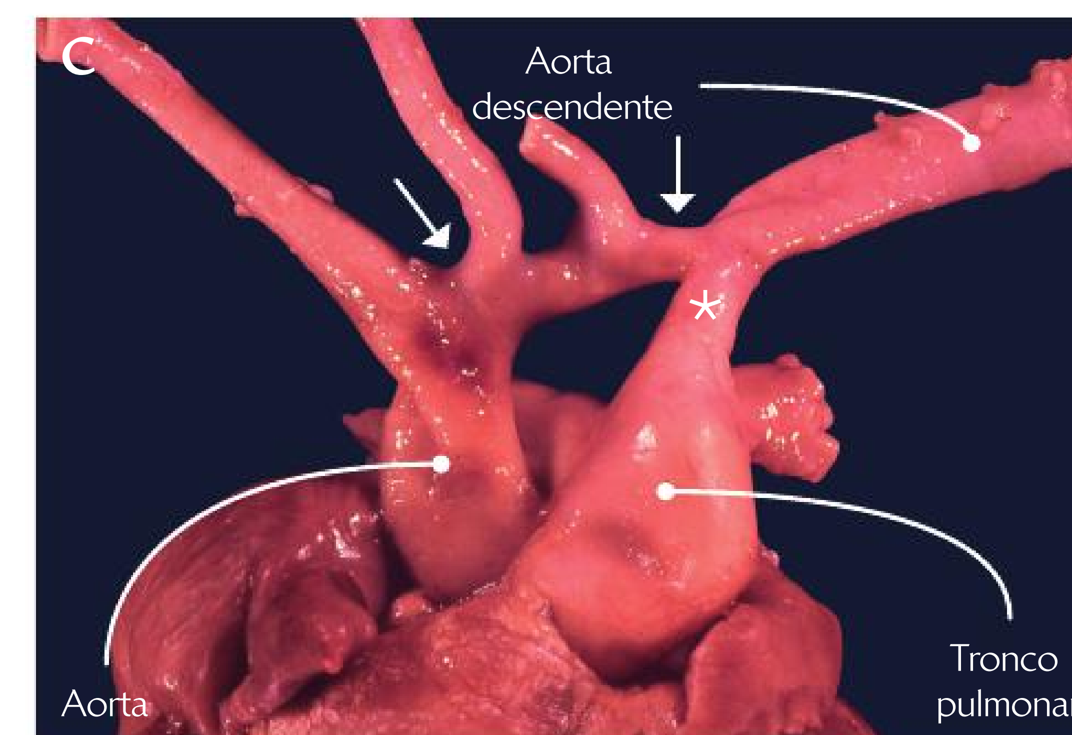


Figura 22-48. Coartación aórtica. **A.** Representación esquemática de las grandes arterias, arco aórtico y aorta descendente. La zona de estrechamiento del arco aórtico (*flecha*) queda situada justo frente al conducto arterioso (*asterisco*). **B.** Corazón humano con esta cardiopatía. **C.** Corazón humano con coartación aórtica tipo hipoplasia segmentaria de la aorta. Obsérvese la zona del arco aórtico comprendida entre las *flechas* con un calibre mucho menor que la aorta ascendente o la aorta descendente

que las células precursoras de los vasos coronarios (arteriales y venosos) se originan del órgano proepicárdico, cuando sus células se extienden por toda la superficie externa del corazón durante la etapa de pos-asa (**Figuras 22-12 y 22-49**). Estas células precursoras de los vasos coronarios por mecanismo de vasculogénesis forman una extensa red de tubos endoteliales subepicárdicos por toda la superficie del corazón, que se conectan unos con otros y que posteriormente serán recubiertos por células musculares lisas y fibroblastos que, según algunos autores, provienen de las mismas células precursoras del órgano proepicárdico o, según otros, se forman *in situ* del mesénquima que rodea a los tubos endoteliales. Posteriormente, por un proceso de angiogénesis se originarán las ramificaciones intramiocárdicas de los vasos coronarios.

De forma simultánea al desarrollo de estos procesos de vasculogénesis y angiogénesis, las arterias coronarias subepicárdicas cercanas a la raíz de la aorta contactan con su pared y se establece comunicación con la luz de esta arteria. Se desconoce cuáles son los factores o mecanismos de reconocimiento que hacen que estas arterias coronarias se conecten en la aorta justo a nivel de la valva aórtica.

Con respecto a las venas coronarias, estas también se forman de las mismas células precursoras procedentes del órgano proepicárdico, pero se desconoce cuáles son los factores que hacen que algunas de esas células precursoras sigan su desarrollo, unas para formar arterias y otras para formar venas. El plexo venoso coronario, así constituido, finalmente va a contactar y establecer comunicación con el cuerno izquierdo del seno venoso que se ha quedado sin venas tributarias, para desembocar a través de este al atrio derecho definitivo (**Figura 22-14D**).

Sistema de conducción

Hasta hace poco más de dos o tres décadas, se creía que el sistema de conducción se originaba a partir de las crestas neurales. Sin embargo, cuando el tubo cardíaco primitivo comienza a contraerse y a generar una onda de contracción ordenada y unidireccional, y puede ya registrarse a partir de él un electrocardiograma, las crestas neurales aún no han alcanzado al corazón (día 21 ± 1). Lo anterior, y algunos datos adicionales, hacen suponer que los diferentes segmentos del sistema de

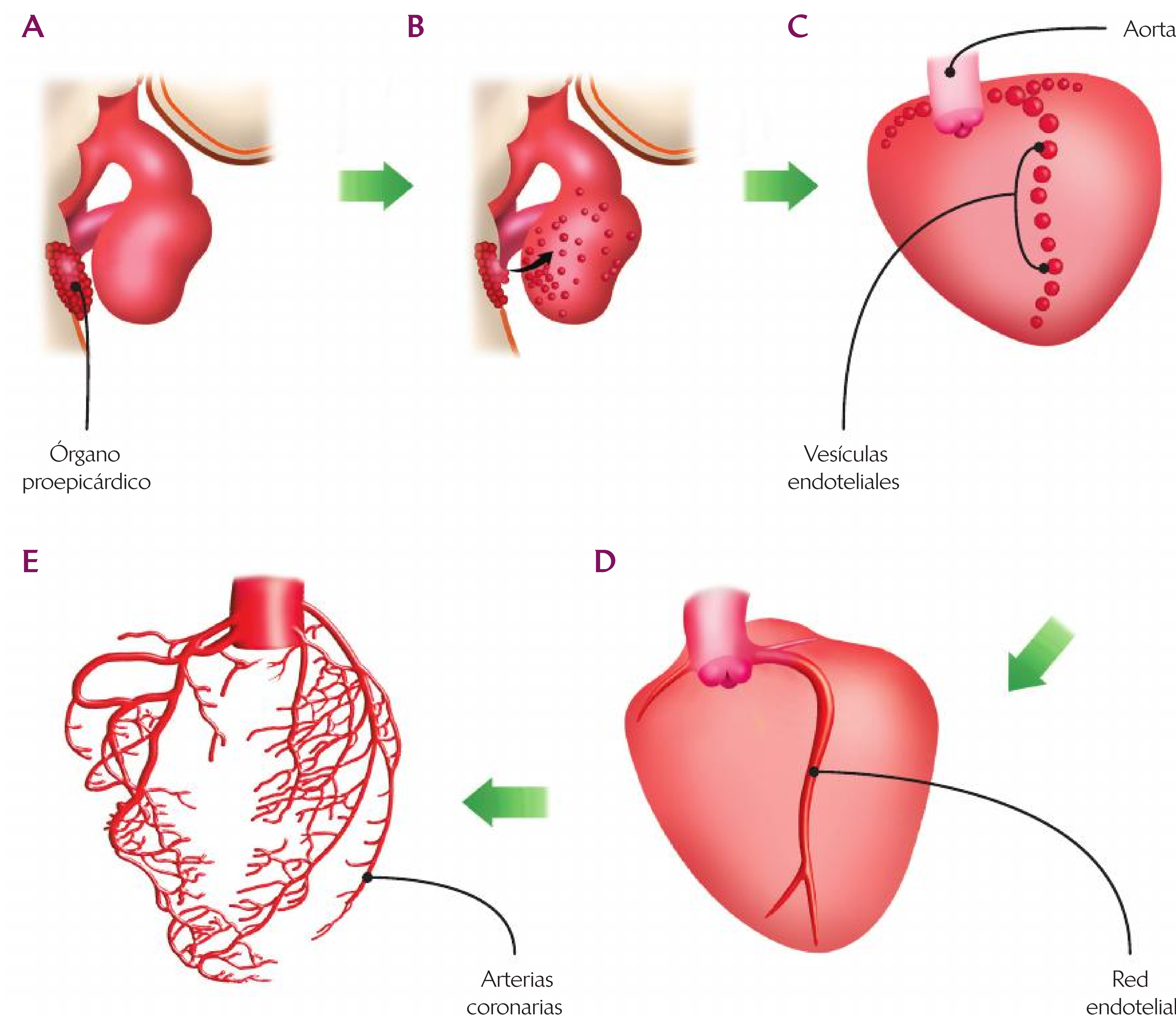


Figura 22-49. Desarrollo del sistema vascular coronario. **A.** Células del órgano proepicárdico precursoras de las células endoteliales y de la musculatura lisa de los vasos coronarios. **B.** Etapa de pos-asa en donde las células del órgano proepicárdico están invadiendo la superficie del tubo cardíaco. **C.** Se están formando las redes vasculares coronarias por la confluencia de las vesículas endoteliales. **D.** Se han formado ya las redes endoteliales precursoras de las arterias coronarias definitivas. **E.** Árbol arterial coronario totalmente formado

conducción provendrán directamente del miocardio preexistente de la región.

En la actualidad está totalmente demostrado que, histológicamente, las células del sistema de conducción son cardiomiocitos altamente especializados que contienen gran cantidad de glucógeno. En embriones de pollo se ha comprobado que, en algunos de los segmentos del sistema de conducción, la participación de las arterias coronarias resulta esencial para la diferenciación de los miocitos en células del sistema de conducción.

Previo a la formación del sistema de conducción (etapa de pre-asa), la contracción miocárdica es lenta, iniciándose el estímulo eléctrico en la porción caudal del tubo cardíaco primitivo y de ahí se propaga en dirección cefálica a todos los miocitos, simulando un movimiento peristáltico más que un mecanismo de sístole y diástole. Como consecuencia de la formación del asa bulboventricular, esta zona de inicio del latido cardíaco cambia de posición, ubicándose en la etapa de pos-asa tardía en la región dorsocefálica del tubo cardíaco en la unión de la vena cava inferior con el atrio derecho.

El nodo sinusal (sinoatrial) se puede identificar en la quinta semana. Al principio se sitúa en la pared derecha del seno venoso, pero cuando este se incorpora al atrio derecho, alcanza su ubicación definitiva a la entrada de la vena cava superior. Se desconoce por qué y cómo se forma este nodo, pero aparentemente se origina del miocardio local.

El nodo atrioventricular aparece más o menos al mismo tiempo, aparentemente a partir de células provenientes del canal atrioventricular. Poco se sabe sobre su formación, pero sí se ha podido comprobar que si bien tiene un automatismo propio, este es más bajo que el del nodo sinusal. Se ha descrito al factor transcripcional *TBX-3* como determinante para la diferenciación de las células de este nodo; otros autores también señalan a *MSX-2* como participante en este proceso.

Del mismo modo, el haz penetrante atrioventricular y las ramas derecha e izquierda subendocárdicas se desarrollan también de forma simultánea y aparentemente también a partir de células provenientes del canal atrioventricular.

La red de fibras de Purkinje intramiocárdicas se forma de manera independiente de las ramas subendocárdicas que las preceden. Son células que expresan inicialmente *CX-42* (miembro de la familia de las conexinas) a lo largo de las arterias coronarias intramiocárdicas. Dada esta íntima relación de las fibras de Purkinje intramiocárdicas con los vasos coronarios, se piensa que estos vasos son esenciales para la formación de esta porción terminal del sistema de conducción, que a través de endotelina 1 y neuregulina inducen a los miocitos vecinos a su diferenciación a fibras de Purkinje.

CIRCULACIÓN FETOPLACENTARIA

La circulación fetoplacentaria es la que tiene el feto durante toda la vida prenatal. Comienza en la placenta, donde se oxigena la sangre fetal, y la sangre pasa al feto a través de la vena umbilical. Ya en el feto, la sangre se mezcla en tres puntos: el conducto venoso, la fosa oval y el conducto arterioso.

El sistema circulatorio fetal está diseñado para satisfacer las necesidades que tiene el feto durante su vida intrauterina y para prepararlo para los rápidos cambios que tendrá que experimentar al momento del nacimiento. Si bien la circulación comienza en el embrión desde el principio de la cuarta semana en que el corazón empieza a latir, no será sino hasta la etapa fetal cuando quede ya bien establecida, una vez que se han desarrollado los principales sistemas arteriales y venosos del feto. Esta circulación fetal, o mejor llamada *circulación fetoplacentaria* (**Figura 22-50**), se mantendrá hasta el momento del nacimiento, hasta que cambie drásticamente cuando el producto se haga cargo de la circulación sistémica y de la pulmonar, sin permitir el paso de sangre de un circuito al otro (**Figura 22-51**).

La circulación posnatal se caracteriza por tener dos circuitos sanguíneos en serie, es decir, la sangre ha de salir del corazón por uno de ellos, recorrerlo, regresar al corazón y salir nuevamente de él pero por el otro circuito. Estos dos circuitos reciben el nombre de *circuito* o *circulación sistémica* y *circuito* o *circulación pulmonar*. El circuito sistémico comienza en las cavidades izquierdas del corazón y la sangre sale a través de la aorta para llevar el O_2 y los nutrientes a todo el organismo. A nivel tisular y a través de vasos capilares se hace el intercambio de O_2 por CO_2 y de los nutrientes por catabolitos, y la sangre sale de los tejidos a través de venas cada vez de mayor calibre para finalmente regresar a las cavidades derechas del corazón. En estas cavidades derechas comienza el circuito pulmonar, de donde sale la sangre a través del tronco pulmonar hacia los pulmones; una vez que la sangre llega a los pulmones, se realiza el intercambio de CO_2 por O_2 a través de la membrana alveolocapilar, con lo que la sangre se oxigena y regresa nuevamente a las cavidades izquierdas del corazón a través de las venas pulmonares, para iniciar nuevamente su recorrido por el circuito sistémico. Durante todo el recorrido no hay mezcla de la sangre entre los circuitos.

La circulación fetoplacentaria (**Figura 22-50**) tiene varias diferencias con respecto a la posnatal: 1) la oxigenación de la sangre se realiza en la placenta y no a nivel pulmonar; 2) la sangre venosa y arterial no están totalmente separadas una de la otra, ya que hay varios puntos en los que se mezclan a través de comunicaciones entre ambos sistemas; y 3) la concentración de O_2 en la sangre en la circulación fetal es menor que en la posnatal. Todo esto se explica por que en el feto la oxigenación de la sangre no se puede realizar a nivel pulmonar, ya que el feto está inmerso en el líquido amniótico. De forma breve se describe el recorrido de la sangre fetal desde su salida de la placenta hasta su regreso a ella:

- El proceso de oxigenación de la sangre fetal se realiza en la placenta, desde donde la sangre oxigenada será transportada por la vena umbilical (dentro del cordón umbilical) hacia el sistema circulatorio fetal. Esta sangre que va por la vena umbilical es la que presenta la mayor concentración de O_2 de todo el sistema, ya que aún no ha pasado por ningún tejido en donde se realice intercambio gaseoso, ni tampoco por ningún sitio donde se mezcle con sangre desoxigenada; la presión a la que discurre la sangre a este nivel en gran medida es modulada por las contracciones uterinas.

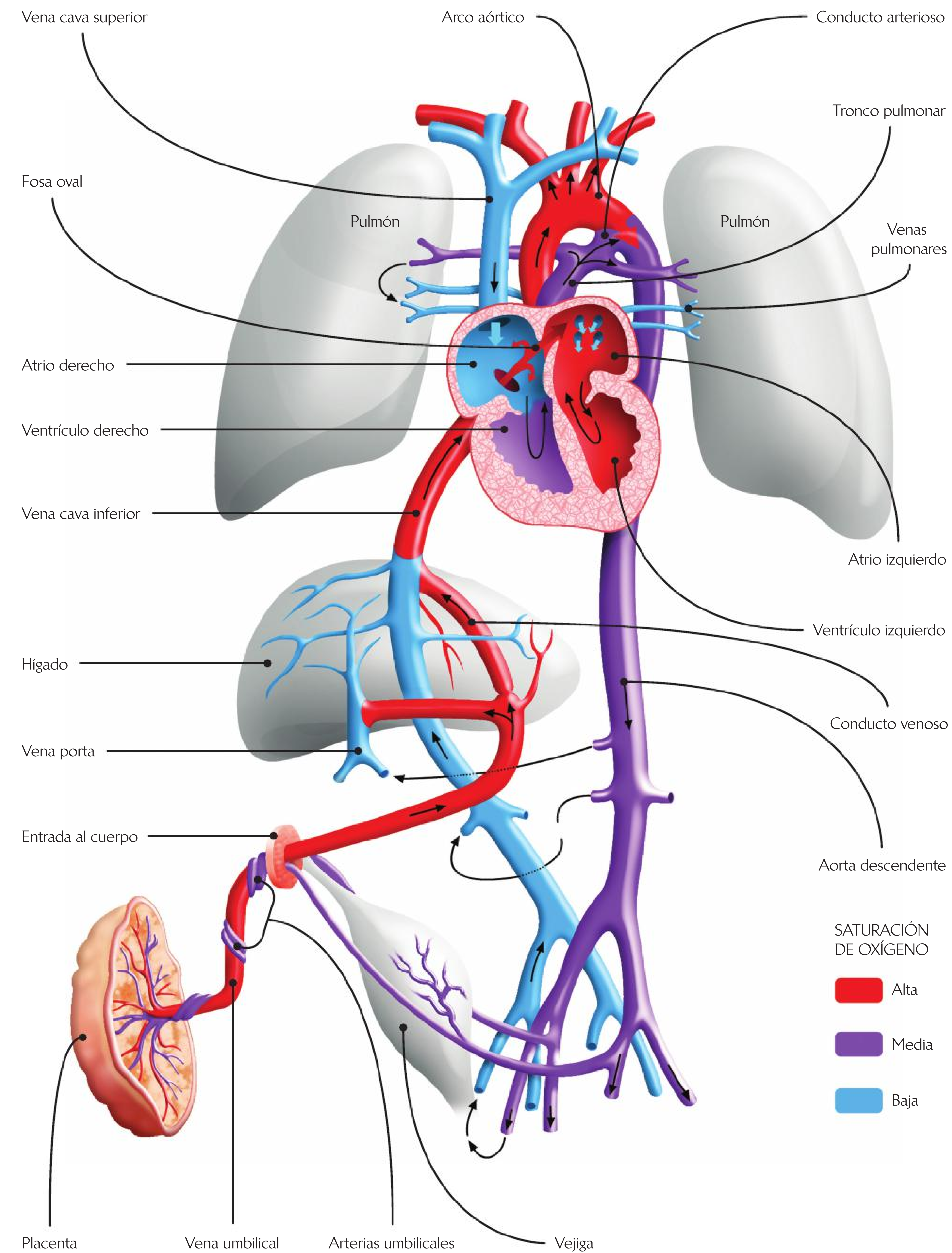


Figura 22-50. Circulación fetoplacentaria. Las *flechas* señalan la dirección del flujo sanguíneo y los colores el grado de saturación de O_2 que tiene la sangre en los diferentes segmentos, mostrándose en *rojo intenso* donde la sangre tiene saturación de O_2 elevada, en *morado* donde la saturación es moderada y en *azul* donde la saturación es baja. Obsérvese el conducto venoso a nivel del hígado, la fosa oval en el tabique interatrial y el conducto arterioso entre la arteria pulmonar izquierda y el arco aórtico (basado en Moore y Persaud, 2008)

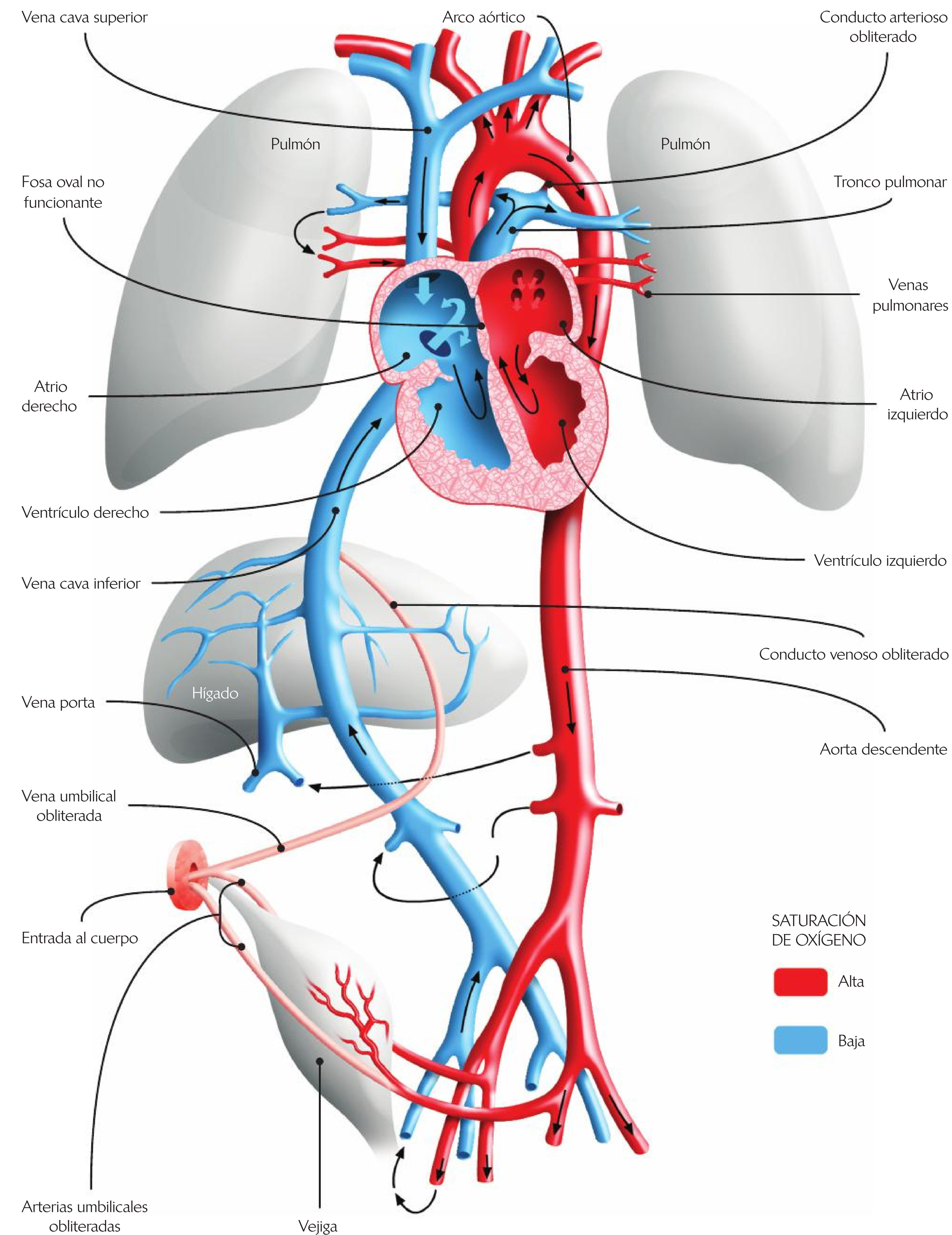


Figura 22-51. Circulación neonatal. Se ha cortado ya el cordón umbilical y, por lo tanto, ya no llega sangre por la vena umbilical y el conducto venoso, los cuales disminuyen su calibre considerablemente. La fosa oval deja de funcionar debido al aumento de volumen y presión del atrio izquierdo, lo que hace que el *septum primum* se adose al *septum secundum*. El conducto arterioso se cierra fisiológicamente por contracción de sus fibras musculares, por lo que se reduce su calibre y ya no deja pasar sangre a través de él. Los colores indican el grado de saturación de la sangre por los diferentes vasos del neonato (basado en Moore y Persaud, 2008)

- La vena umbilical entra a la cavidad abdominal fetal y asciende hasta nivel del hígado, donde tiene dos opciones:
  - Seguir por un vaso que pasa por detrás del hígado, el conducto venoso, para finalmente desembocar en la vena cava inferior del feto.
  - Penetrar a la circulación porta del hígado, llevándole O_2 y nutrientes al tejido hepático, para salir por las venas suprahepáticas y desembocar también a la vena cava inferior; durante su trayecto, la sangre que sigue esta vía experimenta una ligera desaturación de O_2.
- La proporción de sangre que entra por cada una de estas dos vías será controlada por un esfínter fisiológico que se encuentra a la entrada del conducto venoso y que protege al corazón fetal de recibir sangre a gran presión cuando hay contracciones uterinas.
- De esta forma, por cualquiera de estas dos vías, la sangre llega a la vena cava inferior, donde se mezcla con la sangre desoxigenada que transporta esta vena procedente de la mitad inferior del cuerpo del feto. La mezcla que tiene la sangre a este nivel de la vena cava inferior hace que la saturación de O_2 disminuya un poco con respecto a la que tenía en la vena umbilical.
- Toda esta sangre que va por la vena umbilical (oxigenada y desoxigenada) llega finalmente al atrio derecho del corazón, donde la mayoría cruza a través de la fosa oval hacia el atrio izquierdo, y solo una pequeña cantidad lo hace hacia la tricúspide.
- Al atrio derecho llega también la sangre desoxigenada de la vena cava superior (que trae la sangre utilizada por la mitad superior del cuerpo) y del seno coronario (con la sangre utilizada por el corazón); la sangre que entra por estas dos venas pasa preferencialmente hacia el ventrículo derecho a través de la tricúspide.
- La sangre que llega al ventrículo derecho sale a través del tronco pulmonar, pero como los pulmones están aún colapsados, solo una pequeña proporción de ella pasa a los capilares pulmonares y la mayor parte pasará por el conducto arterioso hacia la aorta, donde se mezclará con la sangre que viene por esta arteria.
- Esa pequeña cantidad de sangre que pasó hacia los capilares pulmonares regresa al atrio izquierdo del corazón, donde se unirá con la corriente que está cruzando por la fosa oval procedente del atrio derecho. Toda esta sangre del atrio izquierdo pasará por la mitral hacia el ventrículo izquierdo, de donde saldrá por la aorta ascendente.
- La concentración de O_2 que tendrá la sangre que está circulando por las cavidades izquierdas será un poco más baja que a nivel de la vena umbilical, pero más alta que la que tiene a nivel de la aorta descendente.
- A su paso por la valva aórtica, una pequeña cantidad de sangre se irá hacia las arterias coronarias para la irrigación del corazón, sangre que finalmente retornará al atrio derecho por el seno coronario.
- La sangre que llega a la aorta ascendente arriba al arco aórtico, donde parte de ella será enviada a través del tronco braquiocefálico derecho, la carótida primitiva izquierda y la subclavia izquierda hacia la cabeza y los miembros superiores, regiones que recibirán sangre con suficiente concentración de O_2. Finalmente, la sangre que no se va por estas arterias del cayado aórtico continuará su camino y se mezclará con la que trae el conducto arterioso (procedente de la pulmonar) y que está muy pobremente oxigenada, por lo que, al juntarse, la sangre mezclada que continuará hacia la aorta descendente mostrará una notoria disminución en su oxigenación y, de esta forma, será distribuida a todos los tejidos fetales restantes (a nivel del tórax, abdomen y miembros inferiores).
- Toda esta sangre que será distribuida por los tejidos fetales, después de pasar por los lechos capilares tisulares, retornará por sus afluentes respectivas a las venas cavas superior e inferior, que la llevarán hasta el atrio derecho donde se reiniciará nuevamente su circulación.
- A nivel de las arterias ilíacas se originan las arterias umbilicales, las cuales llevarán nuevamente la sangre a la placenta para su oxigenación.

Cortocircuitos de la circulación fetoplacentaria

De esta breve reseña podemos concluir que, en la circulación fetal, hay tres puntos en los que se mezcla la sangre de los circuitos sistémico y pulmonar: el conducto venoso, la fosa oval y el conducto arterioso.

El conducto venoso es un vaso fetal que conecta a la vena umbilical con la vena cava inferior; la sangre que pasa por este conducto evita pasar por la circulación porta del hígado, con lo que conserva su oxigenación igual que la que tenía en la vena umbilical. A la entrada del conducto venoso hay un esfínter fisiológico que regula el paso de la sangre a través de él o hacia la circulación porta. Después del nacimiento, el conducto venoso se oblitera y se transforma en el ligamento venoso.

La fosa oval está a nivel del tabique interatrial y en la circulación fetal actúa a manera de válvula, permitiendo el paso de la sangre del atrio derecho al atrio izquierdo, pero no a la inversa. Al momento del nacimiento, una vez que los pulmones del recién nacido se expanden y comienzan a funcionar, se incrementa exponencialmente el volumen de sangre que pasa al circuito pulmonar y, por lo tanto, que regresa al atrio izquierdo, con lo cual la presión de este atrio supera a la del derecho y se suspende el paso de sangre entre ellos, ya que el piso o válvula de la fosa oval ocluye la comunicación; a este mecanismo se le llama *cierre fisiológico de la fosa oval*. En condiciones normales, durante los primeros 6 meses después del nacimiento ocurre el cierre anatómico de la fosa oval, al fusionarse el *septum primum* con el *septum secundum* interatrial; se estima que en el 25% de la población general nunca llega a ocurrir el cierre anatómico, lo que deja una comunicación potencial entre los atrios conocida como *fosa oval permeable*.

El *conducto arterioso* es un vaso que comunica la rama pulmonar izquierda con el arco aórtico y que permite en la circulación fetal que la sangre que salió del ventrículo derecho a través del tronco pulmonar pase hacia la aorta, al no poder acceder a

los pulmones debido a que estos están colapsados y no puede pasar la sangre a través de ellos. Al momento del nacimiento y de comenzar a funcionar los pulmones, la sangre puede ya pasar hacia la circulación pulmonar para su oxigenación, con lo que ya no es necesaria la presencia del conducto arterioso. La concentración de oxígeno que alcanza la sangre en el pulmón es mucho más alta de la que se conseguía en la placenta, y este incremento del oxígeno en la sangre es determinante para que ocurra el cierre fisiológico del conducto arterioso en las primeras horas después del nacimiento, debido a que contrae las fibras musculares de este vaso; a este mecanismo contribuyen también la bradicinina, una sustancia producida por los pulmones, la prostaglandina E_2 y algunos otros factores. Durante las tres primeras semanas después del nacimiento debe ocurrir el cierre anatómico del conducto como resultado de la proliferación de la íntima del vaso, dando lugar a la formación del ligamento arterioso que es posible ver incluso en los corazones adultos. Si por alguna causa no se cierra anatómicamente el conducto, da lugar a una alteración conocida como *persistencia del conducto arterioso*, que permite un cortocircuito arteriovenoso que en poco tiempo puede provocar una hipertensión pulmonar irreversible (**Alteraciones de los arcos aórticos**).

Cambios circulatorios al nacimiento

Cuando el niño nace, se interrumpe bruscamente la circulación de la placenta y los pulmones comienzan a funcionar, lo que determina que se cierren los tres puntos de cortocircuito de la circulación fetal (**Figura 22-51**). Al no estar conectada ya la circulación del niño a la placenta, la sangre deja de fluir por la vena umbilical y el conducto venoso, con lo que estos se contraen y comienzan a obliterarse. Por otra parte, al pasar la sangre a los pulmones, aumenta el flujo pulmonar que regresa al atrio izquierdo provocando el cierre fisiológico de la fosa oval y, además, al lograrse una mejor oxigenación de la sangre, viene el cierre fisiológico del conducto arterioso. Sin embargo, mientras no haya ocurrido el cierre anatómico de la fosa oval y del conducto arterioso, es posible que el bebé, al hacer esfuerzos (con la alimentación, llanto o defecación), tenga un leve paso de sangre entre sus circuitos pulmonar y sistémico que le produzca algún grado de cianosis transitoria, que normalmente desaparece al terminar el esfuerzo que lo hubiere provocado.

DESARROLLO DEL SISTEMA VASCULAR ESENCIAL

El sistema vascular esencial arterial y venoso prenatal comienza a establecerse a partir de la cuarta semana cuando se forman dos sistemas vasculares extraembrionarios (vitelino y umbilical) y un sistema intraembrionario (cardinal, subcardinal y sacrocardinal venosos, y de los arcos aórticos y aortas dorsales arteriales). La conformación definitiva del sistema vascular en cada región o segmento corporal dependerá de las necesidades y ubicación definitiva de cada uno de los órganos o segmentos corporales.

Sistemas arteriales extraembrionarios e intraembrionarios

En la cuarta semana, los sistemas arteriales extraembrionarios e intraembrionarios están formados por: 1) las arterias vitelinas, 2) las arterias umbilicales y 3) los arcos aórticos y las aortas dorsales (**Figura 22-11**). Los tres sistemas, en este momento, tienen un patrón simétrico en su origen y distribución por el cuerpo del embrión. Durante las siguientes semanas, este patrón simétrico se perderá debido al desarrollo de los distintos órganos y segmentos corporales.

Arterias vitelinas

En la cuarta semana, las arterias vitelinas son dos: la derecha y la izquierda, que surgen de la porción ventral de cada una de las aortas dorsales (que son dobles en este momento). Al final de la cuarta semana o inicios de la quinta, las aortas dorsales se fusionan entre sí, desde el nivel del saco vitelino hacia la región caudal del embrión, constituyendo una única aorta dorsal en la mitad caudal o inferior del embrión (**Figura 22-46C**). Las arterias vitelinas llevan la irrigación al saco vitelino, y cuando parte de este es incorporado al interior del cuerpo del embrión, dan el aporte sanguíneo a gran parte del intestino embrionario primitivo. Solo se originan tres arterias definitivas a partir de las arterias vitelinas: el tronco celíaco (que irriga los derivados de la parte caudal del intestino anterior), la arteria mesentérica superior (que irriga todos los derivados del intestino medio) y la arteria mesentérica inferior (que da el aporte a los derivados del intestino posterior) (**Figura 20-9**).

Arterias umbilicales

En la cuarta semana, las arterias umbilicales son dos: la derecha y la izquierda, que surgen de las arterias ilíacas que a su vez se originan de las aortas dorsales (que son dobles en este momento). A partir de su origen, las arterias umbilicales se dirigen en dirección ventral hasta alcanzar el tallo de conexión del embrión (futuro cordón umbilical) y discurren por este hasta alcanzar el saco coriónico, llevando la sangre desoxigenada del cuerpo del embrión a las arterias coriónicas de la futura placenta para su oxigenación; esta situación de las arterias umbilicales se mantiene así durante toda la vida fetal (**Figura 22-50**). La parte proximal de las arterias umbilicales se convertirá en las arterias ilíacas internas y en las arterias vesicales superiores. La parte distal de las arterias umbilicales se obliterará a partir del nacimiento y se convertirá en los pliegues umbilicales mediales, que junto con el uraco unirán al vértice de la vejiga urinaria con el ombligo (**Figura 22-51**).

Arcos aórticos y aortas dorsales

Los arcos aórticos son un conjunto de arterias de trayecto corto que unen al saco aórtico con las aortas dorsales derecha e

izquierda (**Figura 22-45**). Se desarrollan en pares en secuencia cefalocaudal y en su trayecto se alojan en el mesénquima de los arcos faríngeos, dando la irrigación a los derivados anatómicos de dichos arcos faríngeos. Como en el humano generalmente solo se forman cinco pares de arcos faríngeos, solo habrá cinco pares de arcos aórticos, faltando el correspondiente al quinto par de otras especies. El desarrollo y los derivados de los arcos aórticos ya fueron descritos (**Arcos aórticos**) (**Figura 22-46**).

En lo que se refiere a las aortas dorsales, al inicio son dos: una derecha y otra izquierda. Al inicio de la quinta semana, las aortas dorsales se fusionan entre sí constituyendo un único vaso que discurre a lo largo de la futura cavidad abdominal del embrión/feto (**Figura 22-46C**); para este momento, a nivel de la futura cavidad torácica aún existen dos aortas dorsales, situación que se mantendrá así hasta la sexta semana (39 ± 1 día), cuando se obliterará la porción de la aorta dorsal derecha situada por debajo del origen de la séptima arteria intersegmentaria derecha, persistiendo solo la aorta dorsal izquierda (**Figura 22-46D,E**). A partir de este momento ya solo queda presente una única aorta dorsal que desciende por el lado izquierdo de la columna vertebral hasta alcanzar el abdomen.

Durante su trayecto, las aortas dorsales emiten aproximadamente 30 ramas colaterales: las arterias intersegmentarias que llevan sangre a las somitas y sus derivados.

A nivel del cuello, las arterias intersegmentarias se unen formando una arteria a cada lado, las arterias vertebrales derecha e izquierda, las cuales ascienden por la superficie ventral del tallo encefálico, se dirigen hacia la línea media y se fusionan para constituir la arteria basilar impar. Cuando la arteria basilar alcanza el nivel del diencéfalo, emite una colateral para cada lado, las arterias comunicantes posteriores, las cuales se unirán a su vez con las arterias carótidas internas correspondientes. Un poco más cefálico, las arterias carótidas internas dan dos pequeñas ramas que se fusionan en la línea media, las arterias comunicantes anteriores, completando un anillo vascular en la base del diencéfalo que rodea al quiasma óptico y al tallo hipofisario, y que se denomina *polígono cerebral* (o de Willis).

En el tórax, las arterias intersegmentarias persisten como las arterias intercostales, mientras que a nivel del abdomen se convierten en las arterias lumbares; el quinto par de las arterias intersegmentarias lumbares formará las arterias ilíacas comunes.

Sistemas venosos extraembrionarios e intraembrionarios

En la cuarta semana, los sistemas venosos extraembrionarios e intraembrionarios están formados por: 1) el sistema venoso vitelino, 2) el sistema venoso umbilical y 3) el sistema venoso cardinal (**Figura 22-11**). En este momento, los tres sistemas tienen un patrón simétrico en su desembocadura o llegada en la porción caudal del tubo cardíaco, a nivel de los cuernos derecho e izquierdo del seno venoso; el seno venoso a su vez se comunica con los atrios primitivos a través del *ostium* sinoatrial (**Figura 22-14A**). Durante los siguientes días, este patrón simétrico se perderá debido al desarrollo de nuevos sistemas venosos, originados a su vez por el desarrollo de diversas estructuras embrionarias (**Figura 22-14B-D**).

Venas vitelinas

Las venas vitelinas son un sistema venoso extraembrionario que lleva la sangre procedente del saco vitelino al seno venoso (**Figura 22-11**). A partir de la quinta semana, el destino de las venas vitelinas derecha e izquierda será diferente, debido fundamentalmente al desarrollo del hígado y a la formación del duodeno. La formación del hígado en la parte derecha del septo transverso desvía el flujo del sistema vitelino hacia la derecha, por lo que la vena vitelina izquierda se oblitera paulatinamente hasta desaparecer (**Figura 22-14**). Por el contrario, la vena vitelina derecha persiste en toda su extensión (**Figura 22-14**): 1) en su porción proximal (a su llegada al cuerno derecho del seno venoso) crece considerablemente y da origen al segmento suprahepático o infracardíaco de la vena cava inferior; 2) la porción media de esta vena vitelina derecha cruza los sinusoides hepáticos en formación, para finalmente formar las venas hepáticas; y 3) en su porción distal (infrahepática) forma una red anastomótica alrededor del duodeno, que finalmente dará lugar a la vena porta.

Venas umbilicales

Las venas umbilicales son también un sistema venoso extraembrionario que trae la sangre procedente de la placenta (oxigenada) al seno venoso (**Figura 22-11**). A partir de la quinta semana ambas venas umbilicales pierden su conexión con el seno venoso conforme se desarrolla el hígado. La vena umbilical derecha desaparece totalmente, lo mismo que toda la porción craneal de la vena umbilical izquierda (entre el hígado y el seno venoso) (**Figura 22-14**), persistiendo solo la porción caudal de la vena umbilical izquierda, la cual se conecta con un vaso que se forma a nivel del hígado: el conducto venoso, el cual a su vez desemboca en la vena cava inferior (**Figura 22-50**).

Venas cardinales

Las venas cardinales constituyen el sistema venoso intraembrionario principal que lleva la sangre venosa del embrión al seno venoso. Inicialmente, forma un sistema simétrico, constituido a cada lado por una vena cardinal anterior y una vena cardinal posterior, que recorren las mitades cefálica (anterior) y caudal (posterior) del embrión, respectivamente (**Figuras 22-11 y 22-52A**). A nivel del corazón, las venas cardinales anterior y posterior, derechas e izquierdas, se fusionan formando una vena cardinal común derecha y una vena cardinal común izquierda, las cuales finalmente desembocan en el cuerno del seno venoso correspondiente (**Figuras 22-14A y 22-52A**).

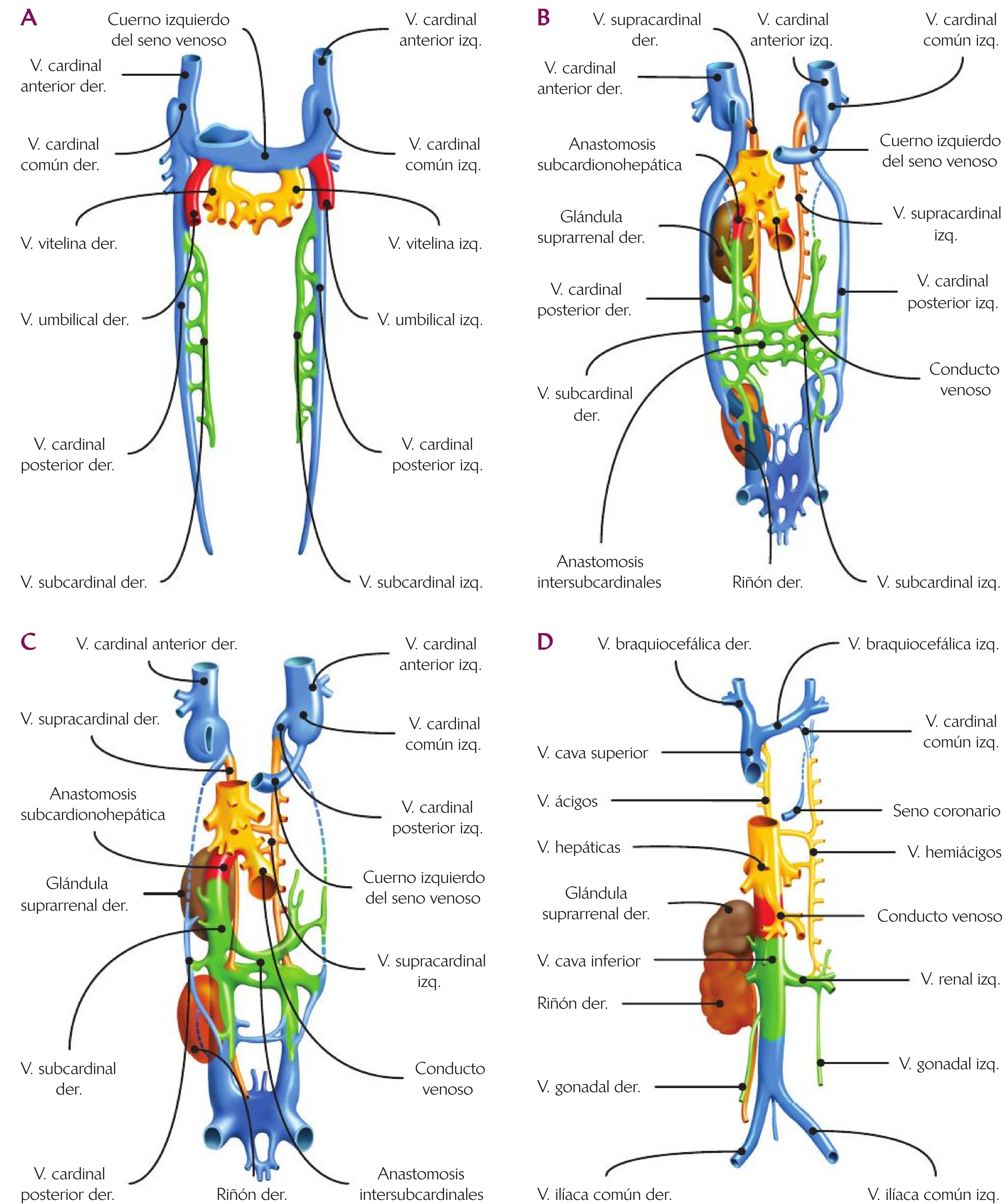


Figura 22-52. Desarrollo de los sistemas venosos cardinal, subcardinal y supracardinal. Vista ventral. **A.** Quinta a sexta semana. Están ya presentes los sistemas cardinal y subcardinal. Nótese la simetría de ambos sistemas venosos y las múltiples anastomosis entre ellos. **B.** Sexta a séptima semana. Ha aparecido ya el sistema venoso supracardinal y se han formado las anastomosis intersubcardinales, así como la anastomosis subcardinohepática que une a la vena subcardinal derecha con la vena vitelina derecha. **C.** Séptima a octava semana. Se puede distinguir ya gran parte de la vena cava inferior: el segmento suprahepático (infracardíaco) formado a partir de la porción proximal de la vena vitelina derecha, el segmento hepático a partir de la anastomosis subcardinohepática y parte del segmento renal formándose de una porción de la vena subcardinal derecha; se ha obliterado ya gran parte de las venas cardinales posteriores. **D.** Patrón definitivo de los sistemas venosos principales. La vena cava inferior ha quedado totalmente establecida, terminándose de formar su segmento renal a partir de la anastomosis subcardino-supracardinal derecha, y el segmento infrarrenal originado de la porción caudal de la vena supracardinal derecha; se han formado también las venas ácigos y hemiácigos de la porción cefálica de las venas supracardinales

Durante la séptima y octava semana, las venas cardinales anteriores derecha e izquierda se conectan entre sí por una anastomosis: la anastomosis intercardinal, futura vena innominada o braquiocefálica izquierda (**Figura 22-14B,C,D**). Conforme se desarrolla dicha anastomosis, se va degenerando la porción caudal de la vena cardinal anterior izquierda hasta desaparecer (**Figura 22-52D**). La porción craneal de ambas venas cardinales anteriores se transformará en las venas yugulares internas. Como resultado de estos cambios, aumenta el flujo que llega a la vena cardinal anterior derecha, que junto con la vena cardinal común derecha darán lugar a la vena cava superior (**Figuras 22-14D y 22-52D**).

Las venas cardinales posteriores se desarrollan de los vasos mesonéfricos en el mesodermo intermedio y degeneran en la medida que desaparecen dichos riñones transitorios. La vena cardinal posterior izquierda desaparece casi totalmente, solo quedando una pequeña porción en su parte más caudal, que formará la vena ilíaca común izquierda (**Figura 22-52C,D**). La vena cardinal posterior derecha persiste en su extremo cefálico para formar parte de la vena ácigos, y en su extremo caudal, donde dará lugar a la vena ilíaca común derecha (**Figuras 22-14 y 22-52C,D**). La involución que sufren las venas cardinales posteriores coincide con el desarrollo de dos nuevos sistemas venosos intraembrionarios:

- El sistema venoso subcardinal
- El sistema venoso supracardinal

Sistema venoso subcardinal

El sistema venoso subcardinal está formado por dos venas que discurren por la mitad caudal y lateral del embrión: las venas subcardinales derecha e izquierda. Se forman al final de la cuarta semana (26 ± 1 día) y desembocan en las venas cardinales posteriores correspondientes (**Figura 22-52A**). Durante la quinta semana, las venas subcardinales forman numerosas anastomosis con las venas cardinales posteriores e inmediatamente después forman también múltiples anastomosis entre sí: las anastomosis intersubcardinales (**Figura 22-52B**). La vena subcardinal derecha forma también una importante anastomosis con la vena vitelina derecha, la anastomosis subcardinohepática, que dará origen a la porción de la vena cava inferior que pasa por detrás del hígado (segmento hepático de la vena cava inferior) (**Figura 22-52B**).

La vena subcardinal izquierda va desapareciendo gradualmente en la medida que se van desarrollando los otros sistemas venosos. La vena subcardinal derecha también involuciona, aunque algunas partes persisten dando origen a la porción de la vena cava inferior que pasa por delante de los riñones y las glándulas suprarrenales (segmento renal de la vena cava inferior) y a la vena renal derecha (**Figura 22-52C,D**).

De las anastomosis intersubcardinales, la mayoría desaparecen, persistiendo solo algunas porciones que formarán la vena renal izquierda, las venas suprarrenales y las venas gonadales (testicular y ovárica) (**Figura 22-52C,D**).

Sistema venoso supracardinal

Casi de manera simultánea se desarrolla el sistema venoso supracardinal, que está formado por dos venas en la porción dorsal y mediosuperior del abdomen: las venas supracardinales derecha e izquierda (**Figura 22-52B**). Estas venas establecen múltiples anastomosis entre sí, con las venas cardinales posteriores y con las venas subcardinales, con estas últimas a través de la anastomosis subcardino-supracardinales. La anastomosis subcardino-supracardinal izquierda formará parte de la vena renal izquierda, mientras que la anastomosis subcardino-supracardinal derecha contribuirá al desarrollo del segmento renal de la vena cava inferior (**Figura 22-52C,D**).

La porción cefálica de ambas venas supracardinales persiste formando la vena ácigos en el lado derecho, y la vena hemiácigos en el lado izquierdo (**Figura 22-52D**). En su porción caudal, la vena supracardinal izquierda degenera, mientras que la vena supracardinal derecha formará la parte inferior de la vena cava inferior (segmento infrarrenal de la vena cava inferior) (**Figura 22-52D**). La porción media de ambas supracardinales desaparece.

RESUMEN

- La morfogénesis cardíaca ocurre entre la tercera y sexta semana después de la fertilización. El corazón se origina de cuatro estirpes celulares diferentes: mesodermo esplácnico, mesénquima perifaríngeo, crestas neurales y órgano proepicárdico.
- La etapa precardiogénica corresponde a la etapa embrionaria de gastrulación (tercera semana). El corazón está representado por las áreas cardíacas, que son dos situadas en el mesodermo a nivel del nodo primitivo. Al finalizar este período, las áreas cardíacas se fusionan en la línea media, rostral a la membrana bucofaríngea, y conforman la herradura cardiogénica.
- En la etapa de pre-asa se forma el tubo cardíaco primitivo, constituido por un tubo endocárdico rodeado de gelatina cardíaca y varias capas de células miocárdicas que empiezan a contraerse. En la etapa de asa, el corazón se flexiona a la derecha y adelante, dando lugar al asa bulboventricular; en esta etapa aparecen los atrios primitivos y el cono. En la etapa de pos-asa, los atrios ascienden por detrás y arriba de los ventrículos alcanzando su posición definitiva; en esta etapa aparece el tronco arterioso y se remodela la gelatina cardíaca formándose los esbozos de los tabiques y valvas internas del corazón.
- Los atrios definitivos se forman a partir de los atrios primitivos y de un componente venoso: el seno venoso en el atrio derecho y la vena pulmonar primitiva en el atrio izquierdo. Al seno venoso desembocan todos los sistemas venosos intraembrionarios y

extraembrionarios, y al incorporarse al atrio derecho dichos sistemas quedan unidos al atrio definitivo derecho a través de las venas cavas superior e inferior. La vena pulmonar primitiva conecta el plexo venoso peripulmonar con el atrio izquierdo, y al incorporarse a esta última, forma gran parte de la pared posterosuperior de esta cavidad y determina que la circulación venosa pulmonar se realice a través de dos venas de cada pulmón. Entre los atrios se forma el tabique interatrial, que se desarrolla a partir del *septum primum* y el *septum secundum*, **cuya finalidad en la vida posnatal es separar la circulación sistémica y pulmonar,** pero que en la vida prenatal permiten el paso de sangre del atrio derecho al atrio izquierdo a través del foramen oval, situación necesaria e indispensable para que se realice con eficiencia la circulación fetoplacentaria.

- **En la unión de atrios y ventrículos se forma el canal atrioventricular, que se divide en dos orificios: uno derecho, donde se formará** la tricúspide, y uno izquierdo, donde se formará la mitral. Esta separación es consecuencia de la fusión de las almohadillas endocárdicas dorsal y ventral, las cuales participan en el cierre del tabique interatrial y el tabique interventricular. Además, a ambos lados en el interior del canal se forman las almohadillas endocárdicas derecha e izquierda. Estas cuatro almohadillas son de suma importancia para el desarrollo de los velos valvulares de la tricúspide y la mitral.
- **El segmento ventricular lo integran los ventrículos derecho e izquierdo. En la etapa de asa, el ventrículo derecho está en** posición superoderecha (bulbo cardíaco más cono) y el ventrículo izquierdo en posición inferoizquierda (ventrículo primitivo). En el interior, separando a los ventrículos se forma el tabique interventricular, en cuyo desarrollo participan el tabique interventricular primitivo, las almohadillas endocárdicas dorsal y ventral del canal atrioventricular y las crestas conales. La porción de entrada de ambos ventrículos se forma a partir del ventrículo primitivo; la porción de salida (infundíbulos) de ambos surgirá por el desarrollo e incorporación del cono; la porción trabecular del ventrículo derecho se originará del bulbo cardíaco; y la porción trabecular del ventrículo izquierdo lo hará a partir del ventrículo primitivo. El cono, que aparece en la etapa de asa al principio con una luz única, se divide en cono anterolateral y cono posteromedial debido al desarrollo de las crestas conales dextrodorsal y sinistroventral. El cono anterolateral permanecerá conectado al bulbo cardíaco formando el infundíbulo del ventrículo derecho, mientras que el cono posteromedial se incorporará al ventrículo primitivo para dar lugar al vestíbulo aórtico del ventrículo izquierdo. Cuando inician su desarrollo los ventrículos, hay un orificio que permite el paso de sangre del ventrículo izquierdo al derecho, la comunicación interventricular embrionaria, la cual debe cerrarse entre la sexta y séptima semana.
- **La unión ventriculoarterial es realizada por el tronco arterioso, que se forma por la incorporación de mesénquima perifaríngeo** al tubo cardíaco, uniendo al cono con el saco aortopulmonar. En el interior del tronco arterioso se forman las crestas troncales, que dividen a este segmento en dos vías o canales: uno derecho, que comunicará al cono posteromedial con los III y IV arcos aórticos, y uno izquierdo, que comunicará al cono anterolateral con los VI arcos aórticos. Las crestas troncales se continúan proximalmente con las crestas conales, y distalmente con el tabique aortopulmonar (que se está desarrollando en el interior del saco aortopulmonar), y entre estos tres elementos constituyen el complejo septal infundibuloarterial, que describe un giro de 180° y es el responsable de la morfología entrecruzada que tienen las grandes arterias del corazón. Del tronco arterioso surgirán las valvas aórtica y pulmonar, la porción proximal de la aorta ascendente y del tronco pulmonar y la porción distal de los infundíbulos ventriculares.
- **El segmento arterial se desarrolla del saco aortopulmonar, los arcos aórticos y el tronco arterioso. El saco aortopulmonar, o** aorta ventral, une a los arcos aórticos con el tronco arterioso y forma en su interior un septo, el tabique aortopulmonar, que se continúa y fusiona con las crestas troncales. Los arcos aórticos unen al saco aortopulmonar con las aortas dorsales, y se forman en pares de manera secuencial; teóricamente, hay seis pares de arcos aórticos, aunque en el humano solo se forman cinco, ya que el V par generalmente no se desarrolla. Del saco aortopulmonar proviene la mayor parte de la aorta ascendente y el tronco pulmonar, y de los arcos aórticos se desarrollarán las arterias de la cabeza y el cayado de la aorta, así como parte de las ramas pulmonares y el conducto arterioso. El conducto arterioso se forma de la porción distal del VI arco aórtico izquierdo y se mantiene permeable durante toda la vida prenatal como una estructura indispensable para la circulación fetoplacentaria, debiéndose cerrar en las primeras semanas de la vida posnatal.
- **La circulación fetoplacentaria está bien definida en la etapa fetal y lleva la sangre que se oxigenó en la placenta al interior** del feto; ahí se distribuye en todo el cuerpo y finalmente regresa nuevamente a la placenta para su oxigenación. En el interior del feto existen tres puntos donde se mezcla la sangre: el conducto venoso, la fosa oval y el conducto arterioso, los cuales dejan de funcionar al nacimiento.
- **Los subsistemas del corazón son el sistema coronario y el sistema de conducción. Los vasos coronarios se originan de células** provenientes del órgano proepicárdico, de manera simultánea a la formación del pericardio. Las células del sistema de conducción se forman por diferenciación de células musculares cardíacas, inducidas aparentemente por factores moleculares originados por los vasos coronarios.

AUTOEVALUACIÓN

Visita el sitio web complementario para resolver las siguientes preguntas:

( ) **1.** Es el gen principal en la diferenciación del músculo cardíaco y formación del corazón:
a. *BMP2*
b. *Pax3*
c. *Cx40*
d. *Nkx2.5*

( ) **2.** Estas estructuras aparecen en el corazón embrionario en la etapa de asa bulboventricular:
a. Porciones trabeculadas de los ventrículos
b. Tronco arterioso y tabique aortopulmonar
c. Cono y atrios primitivos
d. *Septum primum* y *septum secundum*

( ) **3.** Los infundíbulos ventriculares del corazón se forman a partir de:
a. Canal atrioventricular
b. Ventrículo primitivo
c. Atrios primitivos
d. Cono

( ) **4.** Las válvulas de la aorta y de la arteria pulmonar se desarrollan a partir del:
a. Bulbo cardíaco
b. Cono
c. Tronco arterioso
d. Saco aortopulmonar

( ) **5.** Las células endoteliales precursoras de los vasos coronarios se originan de:
a. Mesodermo esplácnico
b. Órgano proepicárdico
c. Crestas neurales
d. Paredes de la aorta

( ) **6.** De la gelatina cardíaca se origina:
a. Maquinaria contráctil
b. Capa visceral
c. Esbozos de los tabiques y válvulas
d. Células endocárdicas endoteliales

( ) **7.** El patrón más temprano de circulación venosa intraembrionaria está determinado por las venas:
a. Vitelinas
b. Umbilicales
c. Cardinales
d. Subcardinales

( ) **8.** La porción lisa del atrio izquierdo se forma por la incorporación de:
a. Vena pulmonar primitiva
b. Seno venoso
c. Venas pulmonares
d. Venas cardinales

( ) **9.** Lo que determina la posición espacial final, derecha e izquierda, de los ventrículos es la:
a. Tubulación
b. Posición de las áreas cardíacas
c. Formación del asa bulboventricular
d. Septación interventricular

( ) **10.** Las células mesenquimatosas de las crestas y almohadillas del corazón derivan de:
a. Gelatina cardíaca
b. Miocardio
c. Endocardio
d. Epicardio

 VISITA EL SITIO WEB Y ENCONTRARÁS:

- Figuras
- Casos clínicos
- Embriofetoteca
- Enlaces de interés
- Lecturas recomendadas

$\frac{1}{12}$ 00

$\frac{1}{15750}$ 3

500 2)212)21

2016, 2017, 2018, 20

17, 2018, 2019,

CAPÍTULO 23

DESARROLLO DEL SISTEMA UROGENITAL

Rodolfo Esteban Ávila
María Elena Samar
Manuel Arteaga Martínez
Norberto López Serna
Donato Saldívar Rodríguez

OBJETIVOS

- Comprender e identificar las estructuras del sistema urogenital humano durante su desarrollo embrionario, como base del conocimiento de la anatomía de los sistemas urinario, genital masculino y genital femenino y de las causas de las malformaciones congénitas.
- Dominar la terminología específica del sistema urogenital en etapas prenatales como herramienta de su ejercicio profesional.

INTRODUCCIÓN

En el individuo adulto, los sistemas urinario y genital son funcionalmente independientes. Sin embargo, anatómica y embriológicamente los dos sistemas tienen una estrecha relación porque ambos provienen del mesodermo intermedio. Además, en el hombre la uretra participa en el transporte de la orina y el semen.

El sistema urinario se puede subdividir en dos partes: un sistema excretor, los riñones (cuya unidad funcional es la nefrona), y un sistema colector, constituido por los túbulos colectores rectos, los cálices menores y mayores, la pelvicilla renal, los uréteres, la vejiga (reservorio para la orina) y la uretra (por donde se elimina la orina al exterior). El sistema urinario cumple funciones esenciales para la vida. Los riñones son los encargados de la producción de la orina (1.5 L cada 24 h), la cual es transportada por los uréteres hasta la vejiga, donde se almacena hasta su eliminación hacia la uretra, que la vierte hacia el exterior. El sistema urinario excreta productos de desecho del metabolismo (urea, creatinina, etc.), elimina productos de degradación y sustancias extrañas al organismo, controla el equilibrio ácido/base e hidroelectrolítico, regula el volumen del líquido extracelular y sintetiza renina, que participa en el control de la presión arterial, y eritropoyetina, hormona que estimula la eritropoyesis.

El sistema genital masculino o reproductor masculino está constituido por órganos sexuales primarios y órganos sexuales secundarios (**Figura 6-3**). **Los órganos sexuales primarios son las gónadas masculinas o testículos, encargadas de la producción de** los espermatozoides (gameto masculino) con número haploide de cromosomas (22,X o 22,Y) y de las hormonas sexuales (andrógenos). Los órganos sexuales accesorios están constituidos por túbulos rectos, red testicular, conductillos eferentes, epidídimo, conducto deferente, conducto eyaculador, próstata, glándulas seminales, glándulas bulbouretrales, uretra y pene; estos órganos, tubulares y glandulares, intervienen en la maduración, el almacenamiento y el transporte de los espermatozoides. La producción

de espermatozoides es continua a partir de la pubertad, a diferencia de la formación del ovocito maduro, que se produce en un ciclo ovárico mensual sumamente complejo que depende de la regulación hormonal.

El sistema genital femenino o reproductor femenino está constituido por genitales externos, genitales internos y las glándulas mamarias. Los genitales externos (vulva) a su vez están constituidos por los labios pudendos mayores y menores, el clítoris y el vestíbulo de la vagina. Los genitales internos se ubican profundamente en la cavidad pélvica y están formados por los ovarios (gónadas femeninas), tubas uterinas, útero y vagina (**Figura 6-2**). Las glándulas mamarias se localizan en la región pectoral. Las funciones de los genitales femeninos se encuentran reguladas por mecanismos de naturaleza tanto nerviosa como endocrina o humoral. En este sistema tienen lugar diferentes funciones: 1) la formación de los ovocitos (células haploides 22,X), 2) la recepción de los espermatozoides y su capacitación, 3) brindar el medio ambiente donde acontece la fertilización del ovocito, 4) el lugar de desarrollo del feto, 5) actúa en la expulsión del feto, y 6) la nutrición del recién nacido por las glándulas mamarias.

Antes de la pubertad, los genitales femeninos, excepto el ovario, se desarrollan escasamente. Sin embargo, después de la pubertad se produce el crecimiento y desarrollo de los órganos que constituyen el sistema genital, llegando así a la etapa de madurez sexual, en la cual destaca la aparición de la menarquia o primera menstruación y de la ovulación (ciclos sexuales maduros o fértiles). Entra así la mujer a la etapa fértil, que se extiende hasta la edad de 50 años aproximadamente, momento en el que se produce el cese de los sangrados menstruales, fenómeno que se denomina *menopausia*. Posteriormente, los órganos sexuales se atrofian de manera paulatina.

DESARROLLO DEL SISTEMA URINARIO

El sistema urinario se origina a partir de la cuarta semana, fundamentalmente del mesodermo intermedio. Durante su desarrollo pasa por tres etapas: pronefros, mesonefros y metanefros; se forma del blastema metanéfrico y es el responsable de la formación del riñón definitivo. El sistema colector proviene de una evaginación de la porción caudal del conducto mesonéfrico, el brote ureteral, del que se forman los túbulos rectos, los cálices menores y mayores y los uréteres. La vejiga y la uretra provienen del intestino posterior a partir del seno urogenital.

Durante la tercera semana del desarrollo, el mesodermo intraembrionario se diferencia en mesodermo paraaxial (42-44 pares de somitas formados en orden cefalocaudal), mesodermo intermedio y mesodermo lateral; este último se separa en dos láminas (hoja somática o parietal y hoja esplácnica o visceral) que revisten una cavidad, el celoma intraembrionario, que se continúa a ambos lados del embrión con el celoma extraembrionario (**Figura 9-5**).

Al principio de la cuarta semana, entre las somitas (próximas a la línea media) y el mesodermo lateral, se encuentra una zona angosta, el mesodermo intermedio, que dará lugar a la formación de órganos del sistema urogenital; el mesodermo intermedio se extiende a lo largo de la pared embrionaria dorsal (**Figura 23-1**). Cuando ocurre el plegamiento del embrión, se produce el desplazamiento ventral de este mesodermo, que ya no se conecta con las somitas, formando el reborde urogenital, el cual es bilateral y se puede observar desde la región cervical hasta la región de la cola del embrión. Antes de finalizar dicha semana, el reborde se subdivide en una región lateral, el cordón nefrógeno, mientras que en la región medial forma el reborde gonadal.

Derivados del mesodermo intermedio

En el embrión humano se originan de forma sucesiva durante su desarrollo tres tipos de sistema excretor de crecimiento craneocaudal: pronefros, mesonefros y metanefros.

Pronefros (riñón primitivo)

Riñón funcional en peces y anfibios, se trata de un vestigio evolutivo en los mamíferos. Es un sistema rudimentario que aparece en los embriones humanos al inicio de la cuarta semana,

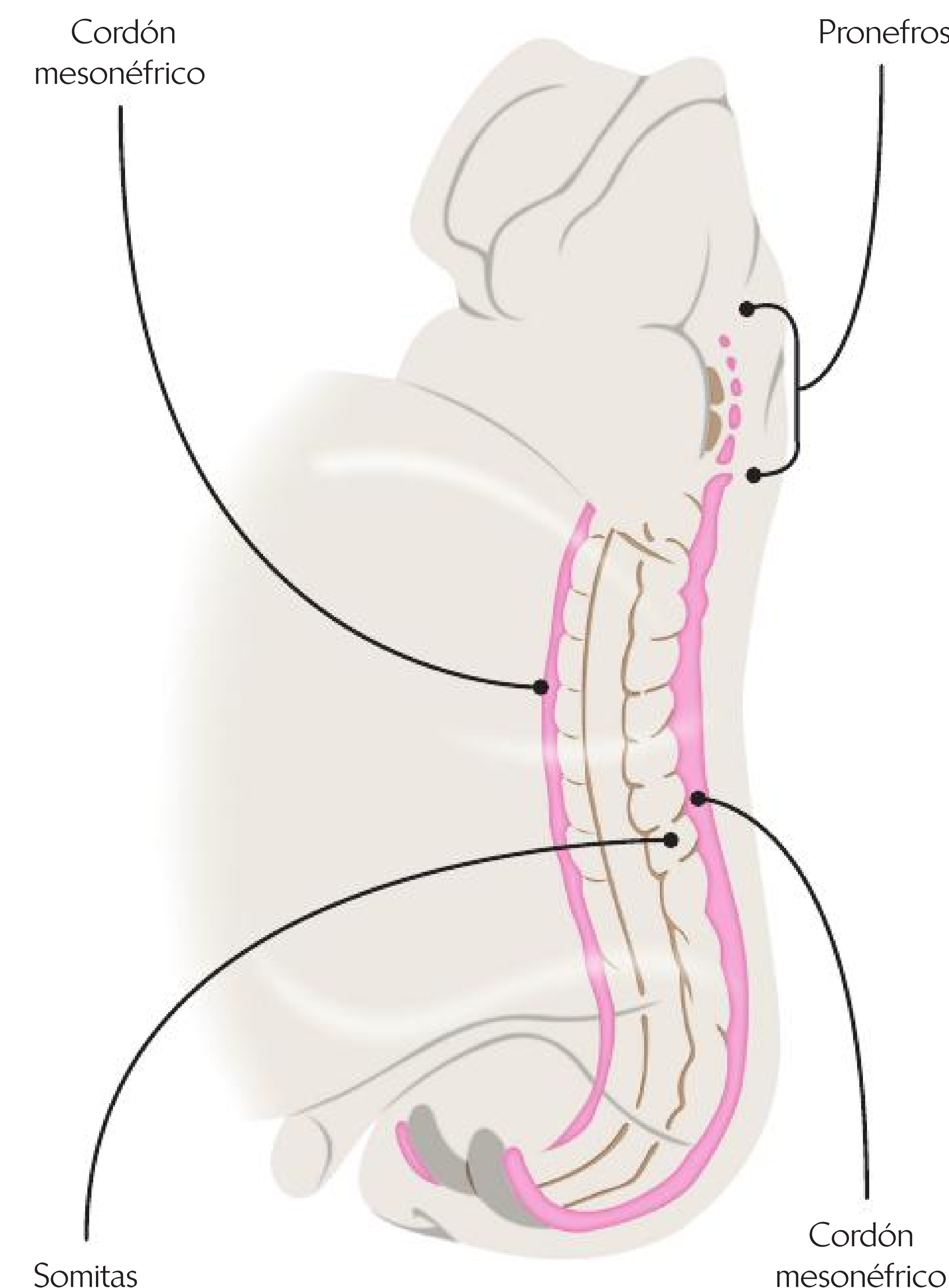
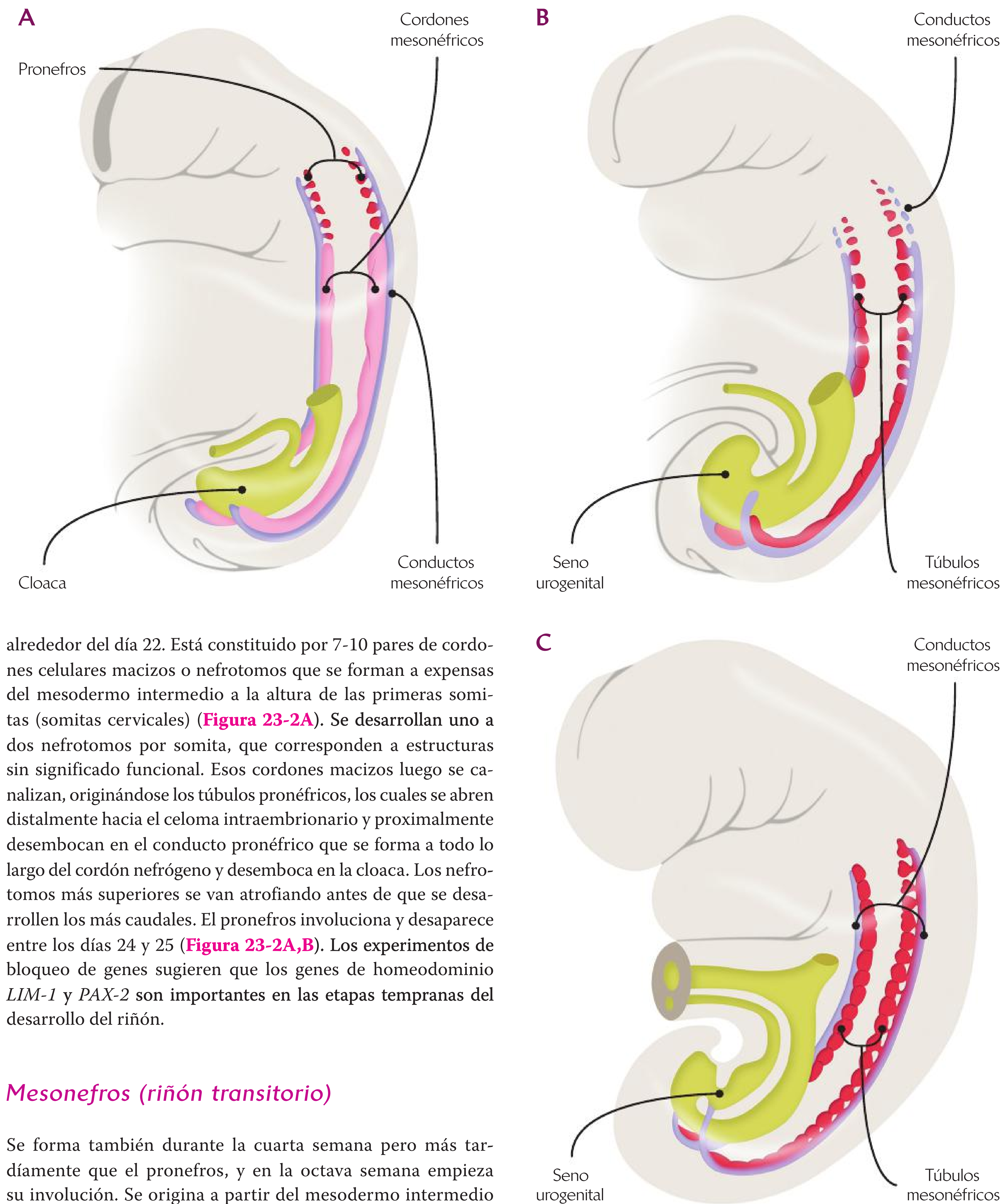


Figura 23-1. Cordones mesonéfricos en un embrión de la cuarta semana. Vista oblicua ventral izquierda. Se observan los cordones a lo largo de la región dorsal del embrión e inmediatamente por fuera (lateral) de las somitas. En la parte craneal de los cordones se aprecian los nefrotomos del pronefros



alrededor del día 22. Está constituido por 7-10 pares de cordones celulares macizos o nefrotomos que se forman a expensas del mesodermo intermedio a la altura de las primeras somitas (somitas cervicales) (**Figura 23-2A**). Se desarrollan uno a dos nefrotomos por somita, que corresponden a estructuras sin significado funcional. Esos cordones macizos luego se canalizan, originándose los túbulos pronéfricos, los cuales se abren distalmente hacia el celoma intraembrionario y proximalmente desembocan en el conducto pronéfrico que se forma a todo lo largo del cordón nefrógeno y desemboca en la cloaca. Los nefrotomos más superiores se van atrofiando antes de que se desarrollen los más caudales. El pronefros involuciona y desaparece entre los días 24 y 25 (**Figura 23-2A,B**). Los experimentos de bloqueo de genes sugieren que los genes de homeodominio *LIM-1* y *PAX-2* son importantes en las etapas tempranas del desarrollo del riñón.

Mesonefros (riñón transitorio)

Se forma también durante la cuarta semana pero más tardíamente que el pronefros, y en la octava semana empieza su involución. Se origina a partir del mesodermo intermedio (cordón nefrógeno), inducido por los túbulos pronéfricos que se extienden hacia abajo. Treinta unidades secretoras mesonéfricas o nefronas primitivas se localizan en sentido cefalocaudal, constituidas por un glomérulo y un túbulo que solo funcionan en el embrión (**Figura 23-2B,C**).

Los glomérulos están formados por un ovillo de capilares con una estructura semejante a la de la nefrona definitiva. Los túbulos constituyen en su parte medial el esbozo de la cápsula glomerular, formándose así el corpúsculo renal; de forma

Figura 23-2. Desarrollo del pronefros y el mesonefros. Embriones de la cuarta semana, vista oblicua ventral izquierda. **A.** Embrión de 24 ± 1 días. Obsérvense los nefrotomos cervicales que forman el pronefros; por debajo de ellos los cordones mesonéfricos forman un cordón macizo. **B.** Embrión de 25 ± 1 días. El pronefros ha comenzado a degenerar y se están formando los túbulos mesonéfricos que se conectan con el conducto mesonéfrico, el cual desemboca en la región del seno urogenital de la cloaca. **C.** Embrión de 26 ± 1 días. Se están formando los túbulos mesonéfricos más caudales y ha desaparecido totalmente el pronefros

contorneada, con sus porciones proximal y distal, los túbulos conectan los glomérulos a un conducto excretor de situación longitudinal, el conducto mesonéfrico, que recorre el mesonefros (**Figura 23-2 y 23-3**). **No se forma el asa de la nefrona, la** cual se desarrolla en el metanefros o riñón definitivo.

El conducto mesonéfrico recorre un trayecto descendente a cada lado de la línea media y desemboca en la pared lateral de la cloaca (porción distal dilatada del intestino posterior, común al canal digestivo y el sistema urogenital en un comienzo) (**Capítulo 20**).

En la porción cefálica, el mesonefros está segmentado y, por el contrario, en la zona caudal forma un cordón nefrógeno macizo. Los primeros túbulos de cada unidad secretora mesonéfrica aparecen como evaginaciones de los conductos pronéfricos y se desarrollan a la altura de las somitas 13 o 14 (somitas torácicos y lumbares). Los túbulos se van formando sucesivamente, atrofiándose los superiores a medida que se desarrollan los inferiores. El gen *WT-1* **regulará la transformación del mesénquima en epitelio** durante la formación de los túbulos renales, tanto en el mesonefros como en el metanefros.

En los embriones de la quinta semana ya se han formado los esbozos de casi todos los órganos, y a partir de esta fecha estos esbozos crecen, se desplazan e inician su diferenciación histológica. En relación con el mesonefros, este y los derivados del mesodermo intermedio cambian su localización anatómica, ubicándose ahora a cada lado del mesenterio, constituyendo las crestas urogenitales.

Las crestas urogenitales tienen una porción interna que deriva del mesodermo intermedio, el esbozo gonadal (futuro testículo u ovario), un epitelio de revestimiento o epitelio celómico que deriva del mesodermo esplácnico y una porción externa en donde se localiza el mesonefros, que ahora es muy voluminoso (**Figura 23-3**).

En la región más caudal, en la cual no se forman túbulos mesonéfricos, las crestas urogenitales continúan envolviendo a los conductos mesonéfricos hasta su desembocadura en la cloaca. Un sector del mesodermo correspondiente a la porción caudal de las crestas urogenitales formará el metanefros.

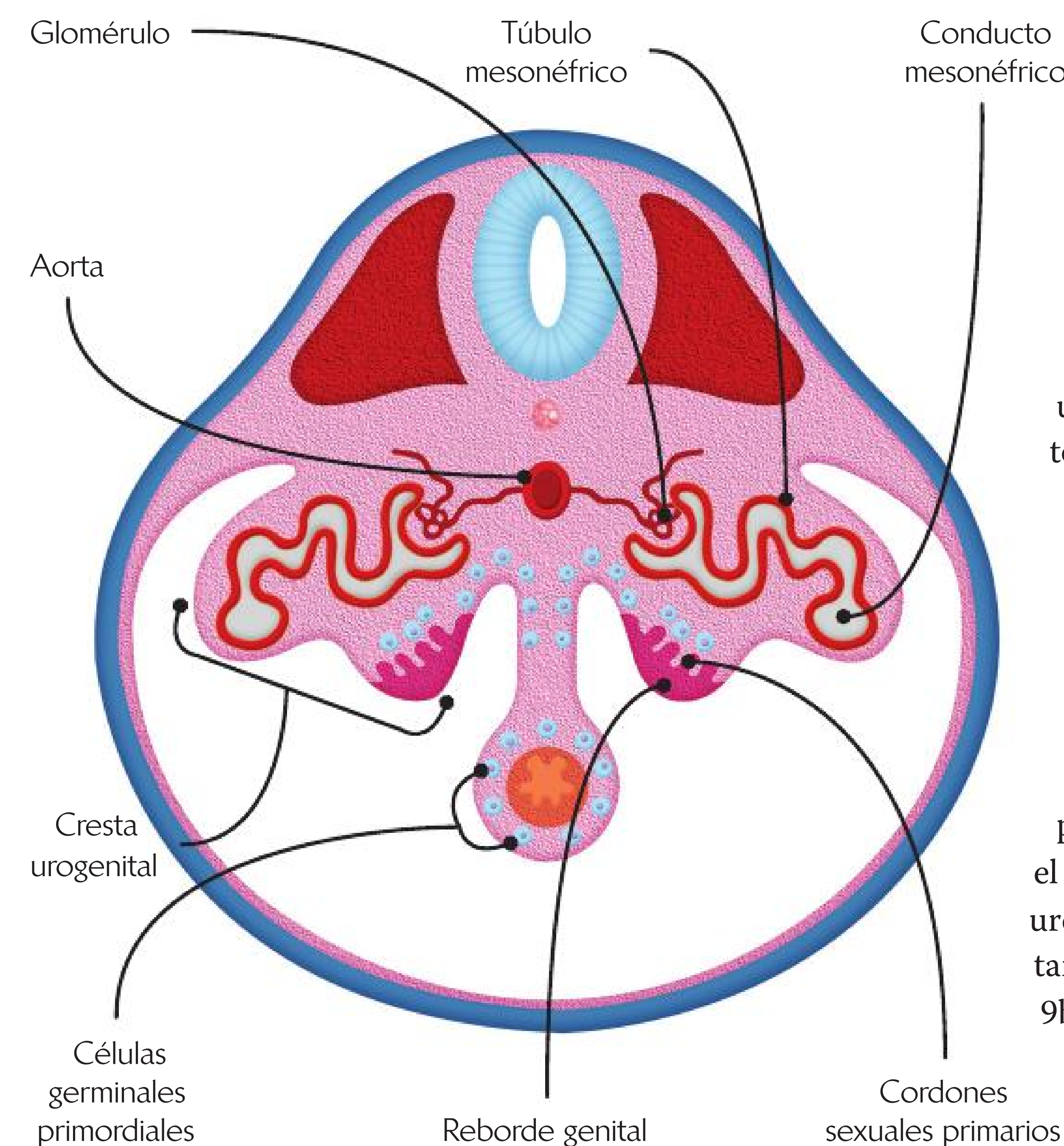


Figura 23-3. Desarrollo del mesonefros y del trayecto de migración de las células germinales primordiales. Corte transversal de un embrión de la quinta semana que muestra las crestas urogenitales a ambos lados de la línea media, en cuyo interior se aprecia en cada una de ellas la unidad secretora mesonéfrica constituida por un glomérulo y un túbulo que desemboca en el conducto mesonéfrico. También está representado el trayecto que siguen las células germinales primordiales para alcanzar el reborde genital donde se están formando ya los cordones sexuales primarios

Metanefros (riñón definitivo)

El metanefros se desarrolla alrededor del día 32 a partir del brote ureteral y del blastema mesonéfrico (**Figura 23-4**). **El brote** ureteral dará lugar a las vías urinarias (uréteres, pelvis renal, cálices mayores y menores y túbulos colectores) y el blastema metanefrogénico originará a las nefronas. Entre el mesénquima del blastema metanefrogénico y el brote ureteral se producirán fenómenos inductivos recíprocos que actuarán en la diferenciación renal.

Al final de la cuarta semana, los conductos mesonéfricos llegaron a la cloaca. Cerca de esta desembocadura se producen unas evaginaciones, los brotes ureterales, por acción inductora del factor neurotrópico derivado de la glía (GDNF, ***glial cell line-derived*** *neurotrophic factor*). **El GDNF es secretado por el mesén**quima indiferenciado del blastema metanefrogénico y se une al receptor RET y a su correceptor GRFα1, que se expresan en el conducto mesonéfrico. De esta unión resulta una señal regulada por *WT-1*, que ejerce una acción inductora sobre los brotes ureterales, los cuales expresan *Wnt-11* y *BMP-7*, **proliferando y ramificándose por un proceso** que se denomina ***morfogénesis de ramificación***.

En la quinta semana, los brotes ureterales manifiestan un importante crecimiento y en sus extremos distales se forma una estructura ensanchada, la pelvis renal. El esbozo de la pelvis renal crece en el espesor de la parte caudal de la cresta urogenital, y alrededor de la pelvis renal una parte de mesodermo forma un casquete: el blastema metanefrogénico (**Figura 23-4B**). **Los brotes** ureterales originan factores inductores del blastema metanefrogénico (interleucina 6, lipocalina 2, TGF-β2, Wnt-9b), que se convierte en epitelio. Los procesos inductivos recíprocos entre blastema metanefrogénico y brote ureteral están regulados por factores positivos y negativos provenientes del brote ureteral, el blastema metanefrogénico y el estroma.

Los factores positivos estimulan la ramificación del brote ureteral y la aparición de nuevas nefronas, y corresponden a: 1) factores de crecimiento encargados de incrementar la actividad de los receptores (FGF-2, FGF-7, VEGF-A, endostatina, nefronectina,

FGF-10, FGFR2) o la expresión de RET o GDNF, y 2) factores de transcripción (*PAX*, *HOX11*, *GDF11*, *WT-1*, *EYA1*).

Los factores negativos evitan la aparición de varios uréteres o riñones, impidiendo la excesiva ramificación del brote ureteral: 1) factores de transcripción (*FOXC1*), 2) proteínas secretadas (BMP-2, BMP-4, SLIT-2), 3) sus receptores (ROBO-2, BMP4R, ALK3R) y 4) inhibidores de receptores tirosina-cinasa.

La pelvis renal continúa su crecimiento y se ramifica dando lugar a los cálices mayores, cálices menores, conductos papilares y conductos colectores. En total se forman quince generaciones de ramificaciones sucesivas, produciendo en su conjunto la porción excretora del riñón (**Figura 23-5**).

El blastema metanefrogénico (que deriva de la porción distal de las crestas urogenitales) recubre los extremos distales de los túbulos colectores y dará origen a la mayor parte de las nefronas: túbulos proximales y distales, asa del nefrón, endotelio, capilares, miocitos lisos de los vasos, mesangio y complejo yuxtaglomerular (**Figura 23-5**).

Los túbulos colectores inducen a las células del casquete metanefrogénico para que constituyan unas vesículas de pequeño tamaño, las vesículas renales, las cuales se alargan y derivan en túbulos más diminutos, con forma de "S". Estos túbulos presentan distintos patrones de expresión genética: hacia el extremo del futuro glomérulo, disminuye la expresión del gen *PAX-2* y aumenta la expresión de *WT-1*; hacia el extremo del futuro túbulo distal siguen siendo importantes las expresiones de los genes *WNT-4* y cadherina E; y en la región del futuro túbulo proximal la cadherina K es un marcador celular significativo. Algunas células mesenquimatosas no inducidas localizadas en el estroma intertubular experimentan muerte celular programada (apoptosis). Estos túbulos renales siguen alargándose y en la concavidad de uno de los extremos de la "S" crecen vasos capilares que originan los glomérulos. Aparecen así las nefronas o unidades secretoras renales (a la altura de los segmentos sacros), constituidas por los glomérulos y los túbulos. El extremo proximal de cada nefrona forma la cápsula glomerular. La barrera de filtración se forma en el blastema metanefrogénico y está constituida por los podocitos, la membrana basal glomerular y los endoteliocitos. Los túbulos desembocan por su extremo distal en los túbulos colectores. Los túbulos excretores se van alargando y forman los segmentos proximal, asa de la nefrona y distal.

Las células mesenquimatosas condensadas del blastema metanefrogénico expresan *WT-1* y *PAX-2* y forman el tejido epitelial de la nefrona; también expresan *WT-2,* indispensable para generar las vesículas renales. Los genes *NOTCH* y sus ligandos son necesarios para la diferenciación de los túbulos proximales. Ciertas mutaciones en el gen *WT-1* sobre el cromosoma 11p13 pueden dar lugar al tumor de Wilms, carcinoma renal que suele aparecer en niños de 5 años y también en el feto.

Las células mesenquimatosas no condensadas se encargan de formar el estroma intersticial entre los túbulos en desarrollo y expresan *FOXD-1*. El endotelio surge de los angioblastos que expresan *KIT* y *VEGFR2*.

En el momento del nacimiento ya se han formado todas las nefronas, aproximadamente 1 000 000 por cada riñón, las cuales terminan su diferenciación después del nacimiento. El

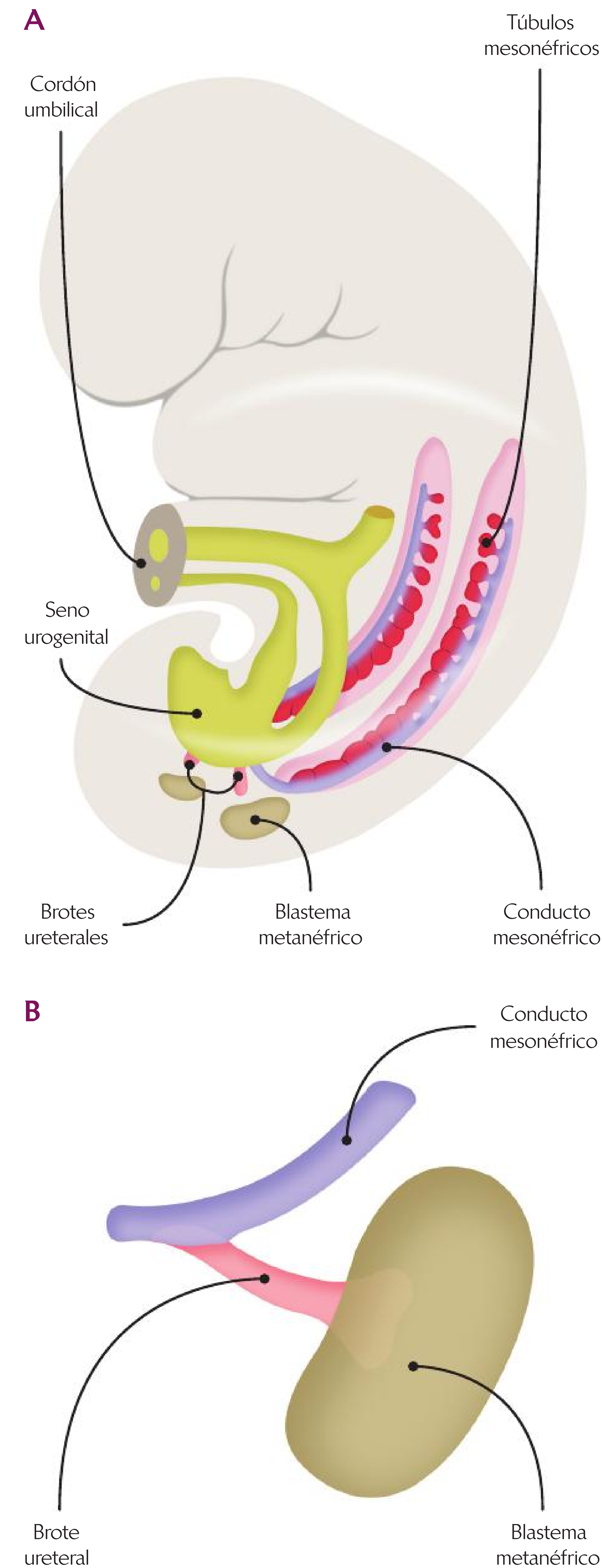


Figura 23-4. Desarrollo del metanefros. **A.** Vista oblicua ventral izquierda de un embrión de la quinta semana de 28 a 29 ± 1 días, que muestra la emergencia de los brotes ureterales a partir del extremo caudal de los conductos mesonéfricos (casi a su entrada al seno urogenital) y la posición del blastema metanefrogénico. **B.** Aproximadamente a los 32 días se ha alargado el brote ureteral, que comienza a bifurcarse ya en el interior del blastema metanefrogénico

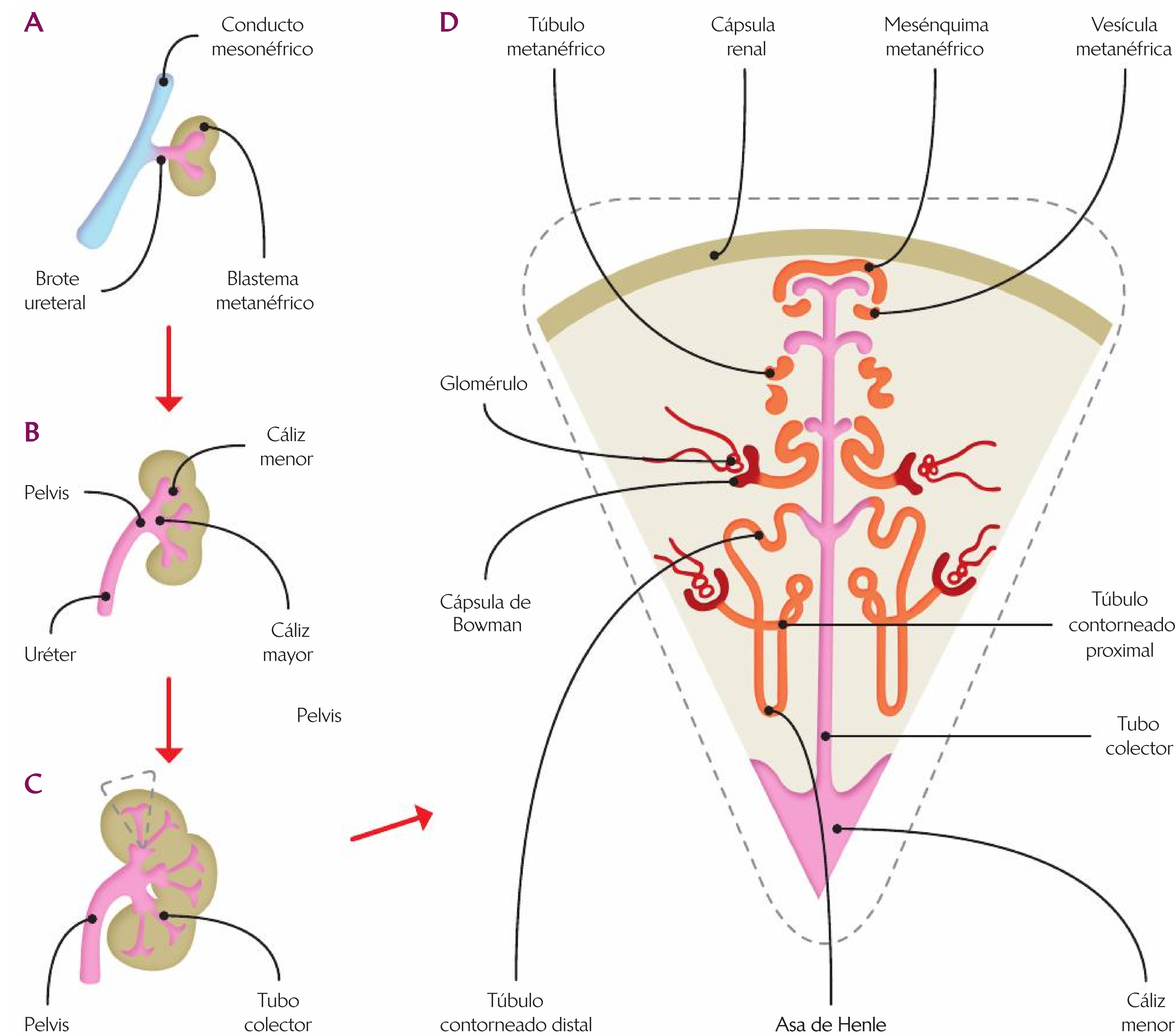


Figura 23-5. Desarrollo del metanefros. **A.** El brote ureteral se ha dividido en dos en su extremo distal dentro del blastema metanefrogénico, el cual comienza a lobularse. **B.** Se han formado ya los cálices mayores y menores y varios lóbulos en el blastema. **C.** Ha continuado la división de los túbulos colectores y se distingue con claridad la pelvis renal. **D.** Magnificación de un cuadrante del metanefros que muestra la formación de varias nefronas en capas o estratos; nótese que las más proximales se han formado totalmente, mientras que las distales están en diferente grado de formación

riñón metanéfrico produce orina desde el tercer mes de gestación, después de la diferenciación glomerular (**Figuras 23-6 y 23-7**), **y durante toda la etapa fetal tiene un aspecto multilobulado** característico (**Figura 23-8**). **La orina fetal es diluida**, con concentraciones entre 50 y 100 mSm. Poco antes del parto, se vierten al líquido amniótico unos 500 mL diarios de orina. El feto deglute y recicla el líquido a través del riñón, y la placenta es la encargada de excretar los productos de desecho durante la vida prenatal.

El sistema renina-angiotensina mantiene y garantiza en el feto el filtrado glomerular y la producción adecuada de orina; también participa en el crecimiento y desarrollo normales del riñón y de los uréteres.

Los riñones, formados en la región caudal cerca del seno urogenital, se encuentran muy próximos entre sí en posición ventral al sacro y sufren un paulatino ascenso, en parte real y en parte relativo, ya que la pared posterior de la región pélvica y abdominal crece y adquiere un mayor desarrollo en relación con el riñón. Los riñones se desplazan desde la altura de la cuarta vértebra lumbar hasta la altura de la primera vértebra lumbar e incluso hasta la duodécima vértebra dorsal, llegando a su posición definitiva retroperitoneal hacia la novena semana (**Figura 23-9A,B**). **También tienen un desplazamiento lateral.** Estas modificaciones llevan a contactar a los riñones con las glándulas suprarrenales a nivel de su polo apical. Estos órganos además rotan aproximadamente 90°. Esta rotación determina que el hilio renal, en un principio orientado hacia adelante, se dirija hacia adelante y a la línea media. En la zona caudal, el riñón metanéfrico es irrigado por una rama pélvica de la arteria aorta, pero a medida que "asciende" la vascularización, es aportada por arterias de origen aórtico que nacen a niveles más altos y los vasos más inferiores degeneran (**Figura 23-9B**).

La vascularización del riñón ocurre de manera sincrónica con la nefrogénesis por dos mecanismos:

- **Vasculogénesis.** Formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de precursores de endoteliocitos.
- **Angiogénesis.** Brotes de nuevos capilares a partir de vasos sanguíneos preexistentes.

El 20-30% de las malformaciones diagnosticadas en la etapa prenatal corresponden al sistema urinario. Muchas de estas anomalías no se expresan hasta la edad adulta y se detectan solo al aparecer riesgo de vida o complicaciones infecciosas, litiasis, hematuria, insuficiencia renal, entre otras. Actualmente, el diagnóstico por ecografía transvaginal hace posible observar el riñón fetal a partir de la semana 10 del desarrollo y por ecografía abdominal a partir de la semana 12; con esta herramienta diagnóstica es factible identificar malformaciones urinarias en etapas tempranas. El conocimiento del desarrollo normal del sistema urinario es esencial para comprender estas malformaciones que pueden comprometer al riñón, uréter, vejiga y uretra, las cuales en su mayoría pueden ser tratadas y lograrse su corrección total o parcial. De ahí la importancia de su diagnóstico y tratamiento temprano (**Alteraciones congénitas del sistema urinario**).

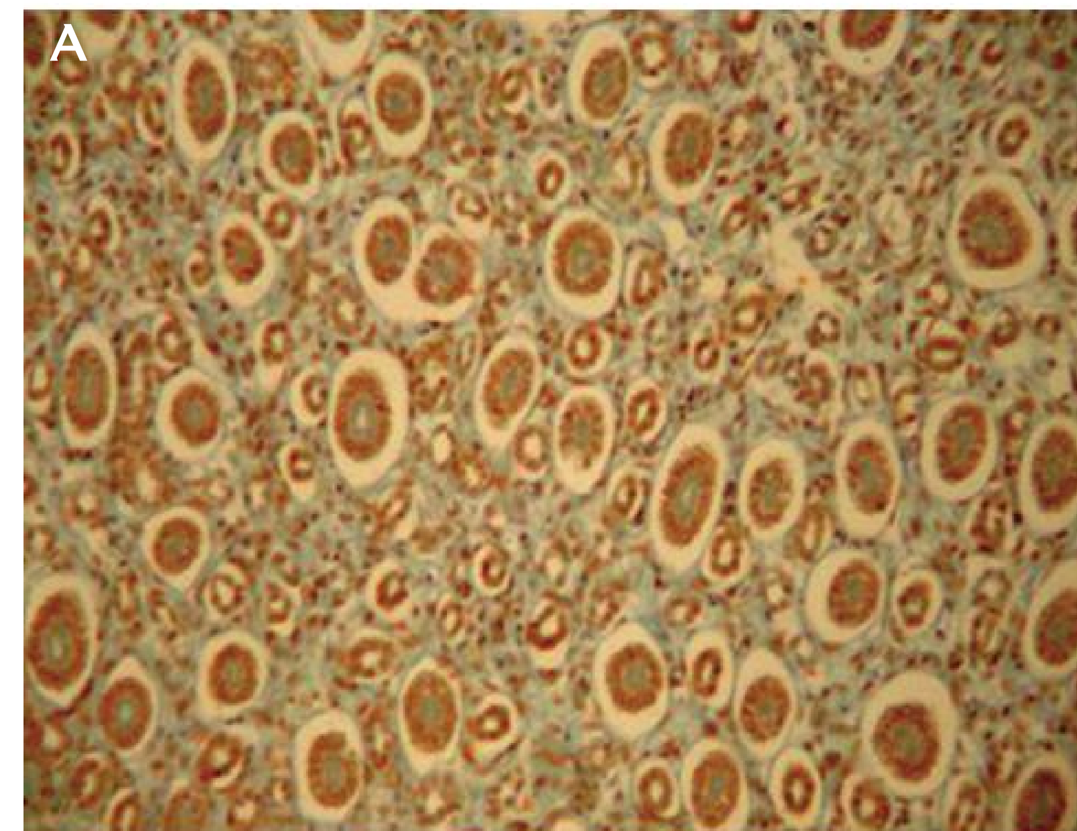
ALTERACIONES CONGÉNITAS DEL SISTEMA URINARIO

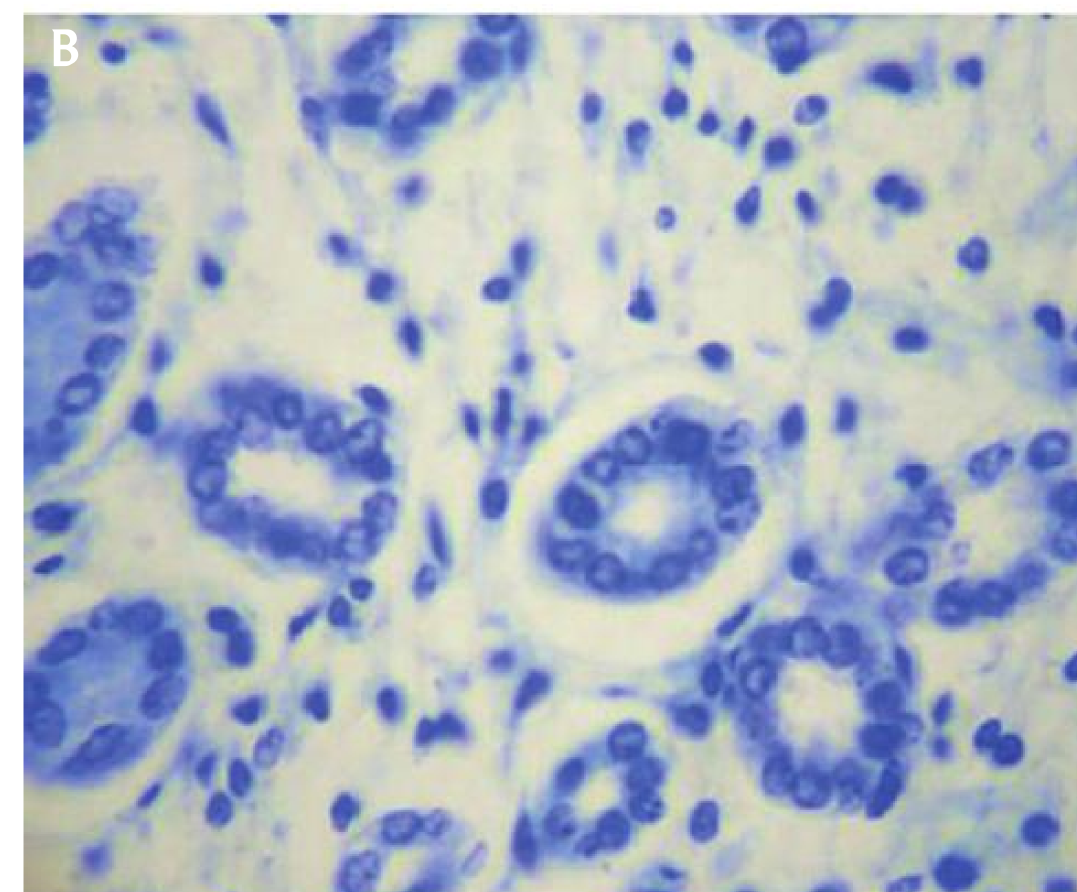
Entre los factores de riesgo asociados con anomalías congénitas del sistema urinario se describe una incidencia aumentada en mujeres con antecedentes familiares de malformaciones urinarias y en fetos con alteraciones cromosómicas. En estudios realizados en poblaciones latinoamericanas se observa asociación entre parto prematuro y agenesia renal, enfermedad poliquística renal o hidronefrosis. También se detectó asociación entre malformaciones urinarias y no renales en un 30% de los casos.

En relación con el riñón, las malformaciones se clasifican en: 1) anomalías de la cantidad de tejido renal (agenesia, hipoplasia, duplicación renal), 2) anomalías del sitio, forma y orientación (riñón ectópico, riñón en herradura) y 3) anomalías de diferenciación de los elementos estructurales.

Riñón ectópico

Una falla en el ascenso de uno o ambos riñones a su posición definitiva traerá como consecuencia su localización ectópica (fuera de su lugar habitual). Su forma más frecuente es el riñón pélvico y resulta muy raro el riñón torácico (**Figura 23-9C**). Este último se produce por fallas en el proceso involutivo del pronefros y el mesonefros. Si la anomalía es unilateral, la fosa renal correspondiente estará vacía con una glándula suprarrenal aplanada y el riñón contralateral se observará alargado o dismórfico. El riñón ectópico aumenta los riesgos de obstrucción de las vías urinarias. Esta malformación se puede asociar con malformaciones ginecológicas, esqueléticas, gastrointestinales y cardiovasculares. Su pronóstico es favorable si no se asocia con otras malformaciones.





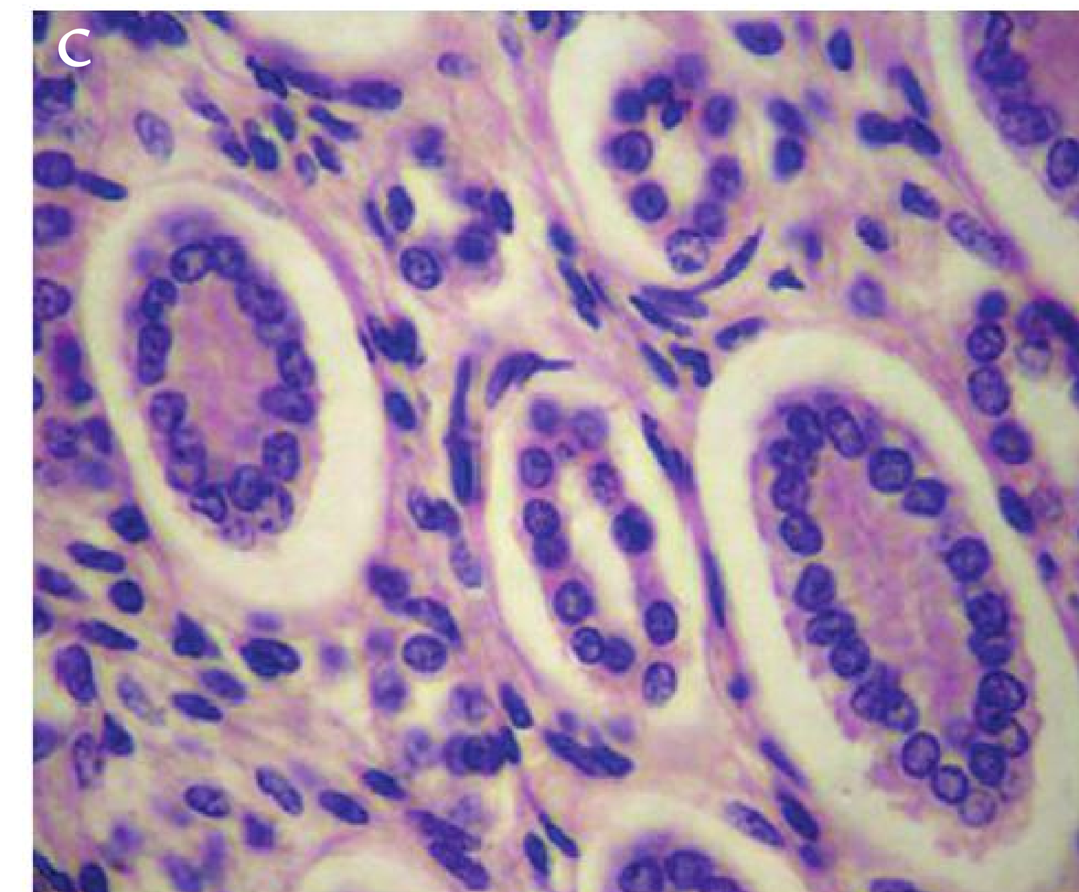


Figura 23-6. Fotomicrografías del metanefros humano a nivel de la médula renal que muestran los túbulos colectores con diferentes tinciones. **A.** Tricrómico de Dane (200×). **B.** Azul de toluidina (450×). **C.** Hematoxilina/eosina (450×)

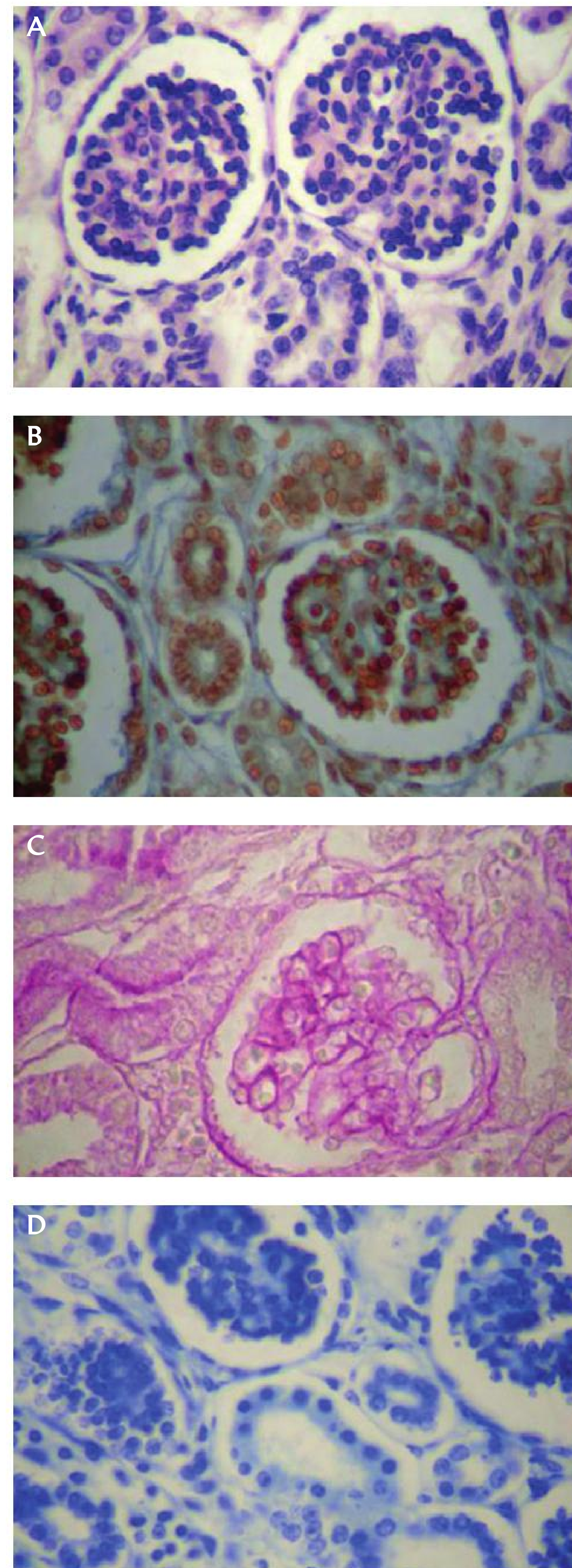


Figura 23-7. Fotomicrografías del metanefros humano a nivel de la corteza renal que muestran los corpúsculos glomerulares con diferentes tinciones. **A.** Hematoxilina/eosina (100×). **B.** Tricrómico de Dane (200×). **C.** PAS (200×). **D.** Azul de toluidina (200×)

Disgenesia renal

Se clasifica en: 1) riñón poliquístico autosómico recesivo (infantil o Potter I), 2) displasia renal multiquística (Potter II), 3) riñón poliquístico autosómico dominante (adulto o Potter III) y 4) displasia renal quística (Potter IV).

El riñón poliquístico autosómico recesivo (infantil o Potter I) es una de las enfermedades quísticas infantiles más frecuentes, y no tiene tratamiento. Su gen productor se localiza en una región del cromosoma 6p. En esta anomalía se observa una hiperplasia de la parte intersticial de los túbulos colectores que determina una microdilatación tubular bilateral y simétrica que se distribuye radialmente desde la zona cortical hacia los cálices, con formación de quistes pequeños de hasta 2 mm de diámetro. Con ecografía se observa aumento de volumen de los dos riñones hiperecogénicos, con una escasa o nula diferenciación corticomedular. Según el grado de compromiso renal, puede detectarse oligohidramnios de diferente gravedad y ausencia o reducción del volumen vesical.

La displasia renal multiquística (Potter II) puede ser unilateral, bilateral o segmentaria. Los casos de displasia unilateral en su mayoría pasan desapercibidos. En su forma bilateral, incompatible con la vida, afecta al varón en relación de 2:1. Podría estar determinada por una mutación génica o un defecto cromosómico. Puede ser de dos tipos: Potter tipo IIA, con obstrucción temprana de las vías urinarias, o Potter IIB, con alteración del desarrollo del blastema metanefrogénico y de la formación de nefronas. En la Potter tipo IIA se produce obstrucción de las vías urinarias antes de las semanas octava a décima, con atresia de la pelvis renal y del tercio proximal del uréter. Debido a que hay algunas nefronas funcionantes, llenan de orina los túbulos dilatados y se forman los quistes. En la Potter tipo IIB, los riñones son rudimentarios y con escasa formación quística. Cuando la anomalía es bilateral, se presenta oligohidramnios. En la malformación unilateral hay anomalías en el riñón contralateral y el riesgo del neonato es la hipertensión arterial.

El riñón poliquístico autosómico dominante (adulto o Potter III) es la tercera causa de insuficiencia renal crónica, y es ocasionada por un defecto del brazo corto del cromosoma 16 que se expresa en un desarrollo alterado de la parte proximal del brote ureteral. Esta alteración del desarrollo produce dilatación de los túbulos colectores y de los túbulos de la nefrona, con formación de microquistes. Aparecen quistes en otros órganos, como hígado, bazo y páncreas. Esta patología se presenta con mayor frecuencia entre la tercera y quinta décadas de la vida, pero los cuadros muy graves pueden presentarse con muerte neonatal. Según sea unilateral o bilateral, habrá compromiso del líquido amniótico, con oligohidramnios.

La displasia renal quística (Potter IV) produce obstrucción tardía de las vías urinarias durante el desarrollo fetal. La obstrucción trae como consecuencia un aumento en la presión tubular durante la nefrogénesis. Según la gravedad de la obstrucción urinaria serán los daños ocasionados en el riñón, el cual formará quistes corticales. El pronóstico de esta malformación depende del grado y duración de la obstrucción de las vías urinarias. La displasia bilateral lleva a la muerte en el período neonatal o a la insuficiencia renal crónica.

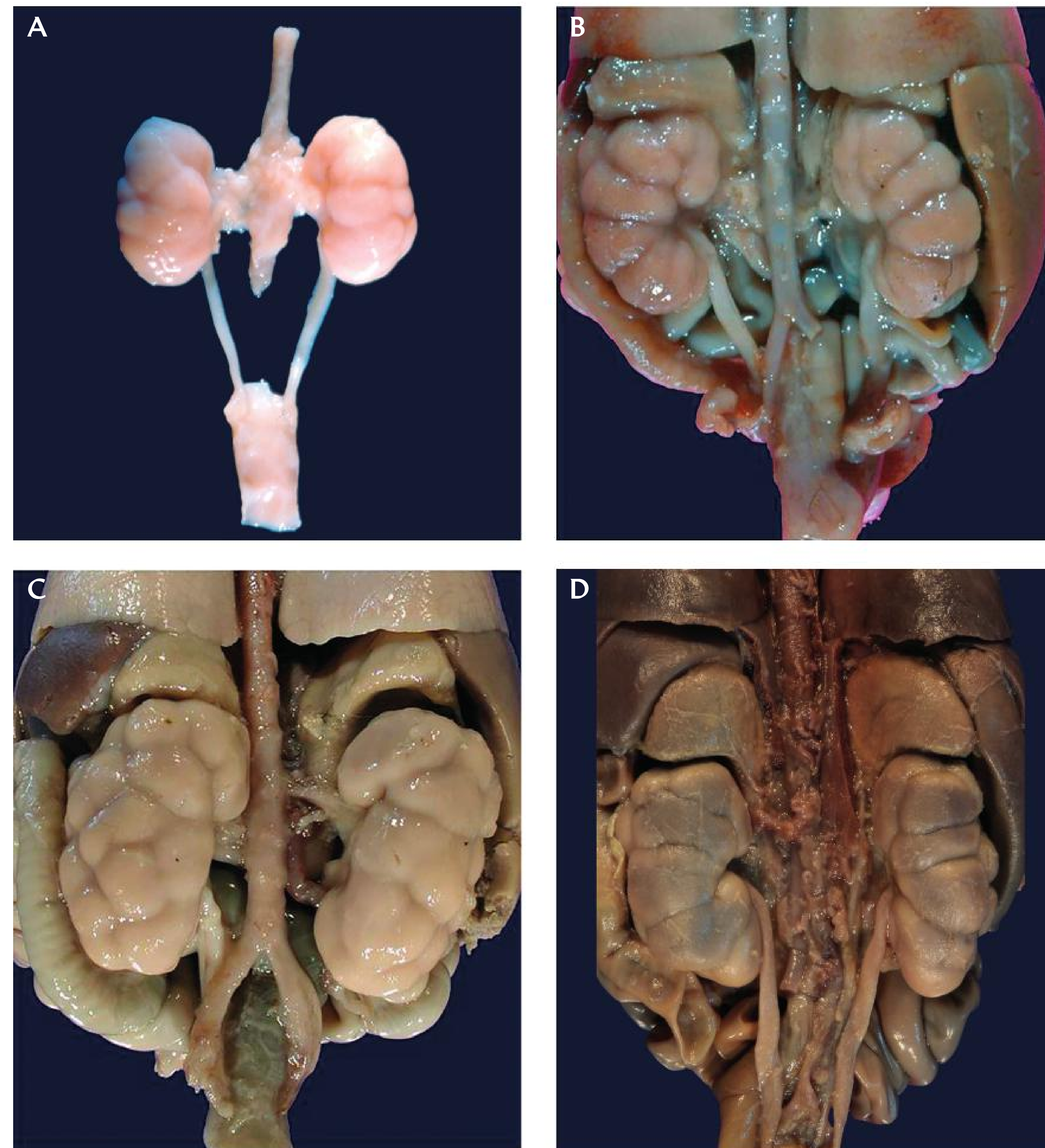


Figura 23-8. Metanefros humano. Vista posterior. **A.** Bloque urinario aislado de un feto de 12 semanas del sexo masculino. **B.** Bloque visceral toracoabdominal de un feto de 17 semanas del sexo masculino. **C.** Bloque visceral toracoabdominal de un feto de 20 semanas del sexo femenino. **D.** Bloque visceral toracoabdominal de un feto de 25 semanas del sexo masculino. Nótese en todas las imágenes la característica lobulación de los riñones durante la etapa fetal y la relación que tienen entre sí y con las otras vísceras

Duplicación renal

Es una malformación frecuente que afecta más a la mujer; comprende desde la duplicación de la pelvis renal hasta un riñón completo supernumerario; puede ser asintomática o presentar infecciones renales de repetición. Puede acompañarse de duplicación ureteral total o parcial (**Figura 23-10A**).

Agenesia renal

Agenesia significa "falla de una parte para desarrollarse o crecer". La agenesia renal puede ser unilateral o bilateral. La agenesia renal unilateral es compatible con la vida y generalmente asintomática. Es tres o cuatro veces más frecuente que la bilateral. Afecta a ambos sexos en igual proporción. El uréter puede estar presente y el riñón único frecuentemente sufre una hipertrofia compensatoria. Esta anomalía se origina por agenesia del brote ureteral o por fallas en la acción inductora entre el brote ureteral y el blastema metanefrogénico. La agenesia renal bilateral es la anomalía congénita más grave del sistema urinario y es incompatible con la vida después del nacimiento. Un 40% de los fetos mueren en el útero y un 60% al poco tiempo de nacer. Predomina en el varón en proporción de 2.5 a 1. Su diagnóstico se hace en embarazos que cursan con oligohidramnios grave. Asociadas con la agenesia renal bilateral aparecen otras

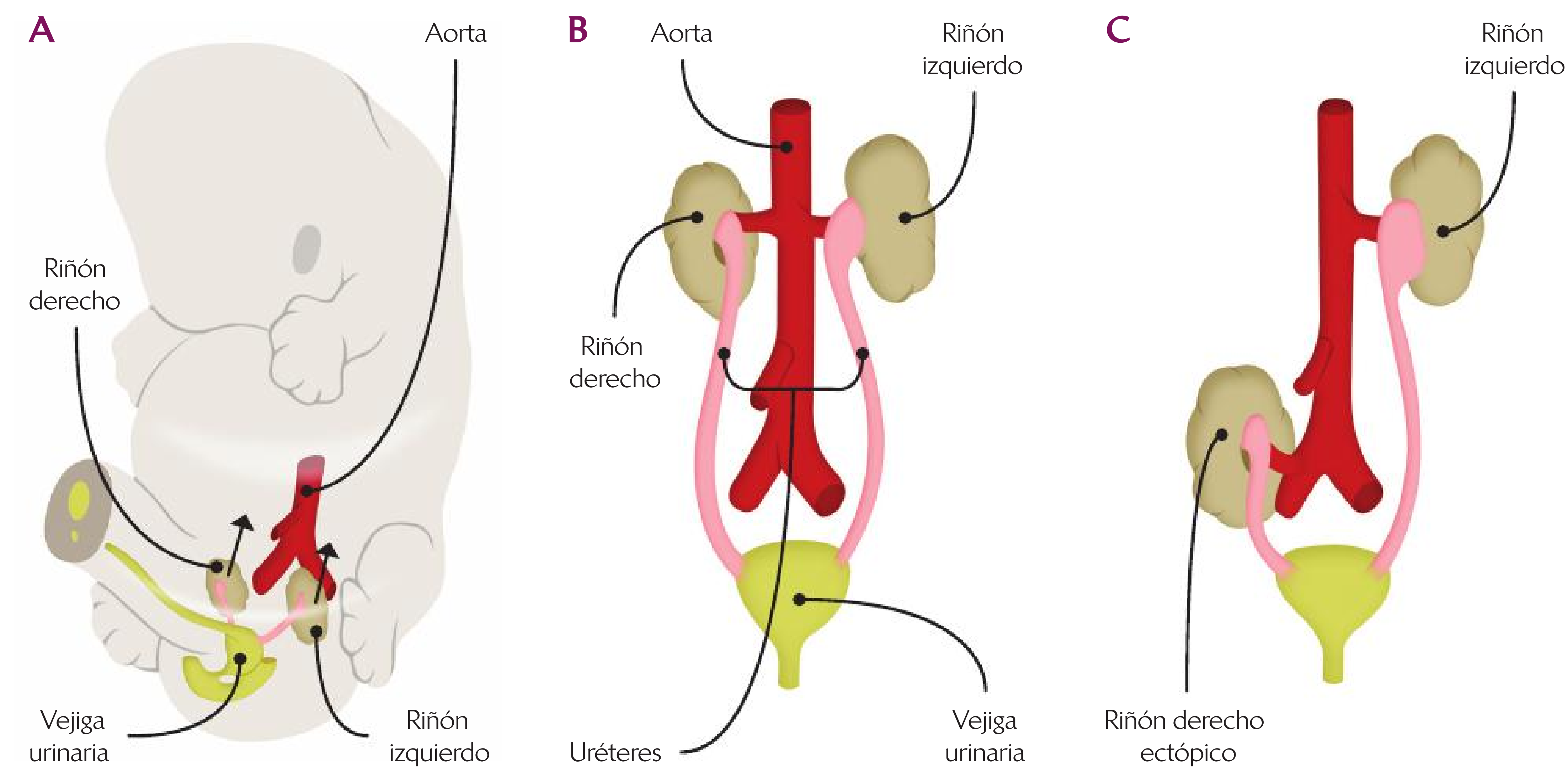


Figura 23-9. Ascenso y rotación del riñón definitivo (metanefros). **A.** Vista oblicua anterior izquierda de un embrión de la sexta semana que muestra la posición original que tienen los riñones en este momento; nótese que el hilio renal mira hacia el frente. **B.** En el período fetal, los riñones ya han ascendido y alcanzado su posición definitiva, alargando a los uréteres y recibiendo su irrigación directamente de la aorta abdominal; obsérvese que los riñones han girado hacia adentro y ahora el hilio renal queda frente a la línea media. **C.** Ectopia renal derecha. El riñón izquierdo ascendió de manera normal, pero el derecho no lo hizo, permaneciendo en su sitio original y convirtiéndose en un riñón ectópico (fuera de su lugar normal)

malformaciones, entre las que se incluyen la hernia diafragmática y malformaciones musculoesqueléticas, gastrointestinales, cardiovasculares y del sistema nervioso. Su diagnóstico por ecografía se realiza con base en los siguientes hallazgos: oligohidramnios grave y ausencia de visualización de vejiga y riñones. El Doppler color permite demostrar la ausencia de las arterias renales.

Riñón en herradura

Anomalía de forma determinada por la fusión de los polos inferiores de ambos riñones (95%) (**Figura 23-11**) o de los polos superiores (5%). La fusión puede estar formada por un istmo de tejido fibroso o de parénquima renal. Este riñón en "U" se localiza a la altura de las vértebras lumbares L3 a L5. Generalmente es una anomalía asintomática, pero puede presentar algunas complicaciones como cálculos renales, hidronefrosis o infecciones urinarias de repetición. Esta malformación renal puede presentarse con otras anomalías asociadas, como duplicación ureteral, hipospadias, falta de descenso testicular, útero bicorne, vagina septada, hidrocefalia, mielomeningocele, malformaciones cardiovasculares, paladar hendido y polidactilia.

Arterias y venas renales accesorias

Son alteraciones generalmente asintomáticas y frecuentes, ya que se estima que el 25% de la población tiene más de una arteria o vena renal en alguno de sus riñones (**Figura 23-10B**). Esto se debe a los cambios de posición y vascularización que tiene el riñón durante su ascenso al abdomen. Estos vasos accesorios pueden entrar o salir del riñón por el hilio o alguno de sus polos. En sí mismas, estas alteraciones no causan problemas, pero existe el riesgo de que crucen el uréter y ocasionen una obstrucción que puede llegar a producir hidronefrosis.

Quistes, senos y fístulas del uraco

Se deben a la persistencia parcial o total de la luz del uraco. Si el segmento afectado del uraco no tiene conexión con la vejiga ni con el ombligo, da lugar a un quiste que suele ser asintomático a menos que se llegue a infectar. Si es uno de los extremos del uraco el que está permeable, origina un seno del uraco, el cual puede desembocar a la vejiga o al ombligo. Es muy raro que la totalidad del uraco permanezca permeable, en cuyo caso se denomina ***fístula del uraco***, que permite la salida de orina por el ombligo.

Extrofia vesical

Se trata de una anomalía poco frecuente que afecta más al sexo masculino. Es un defecto de cierre de la porción inferior de la pared abdominal que compromete además a la pared anterior de la vejiga, la cual no forma músculo ni tejido conjuntivo sobre la capa de endodermo del seno urogenital, que fácilmente se rompe y deja una amplia comunicación entre el exterior y la cavidad de la vejiga. A través de esta abertura se prolapsa el epitelio interno de la vejiga, quedando expuestos el trígono vesical y los orificios ureterales, por lo que la orina gotea

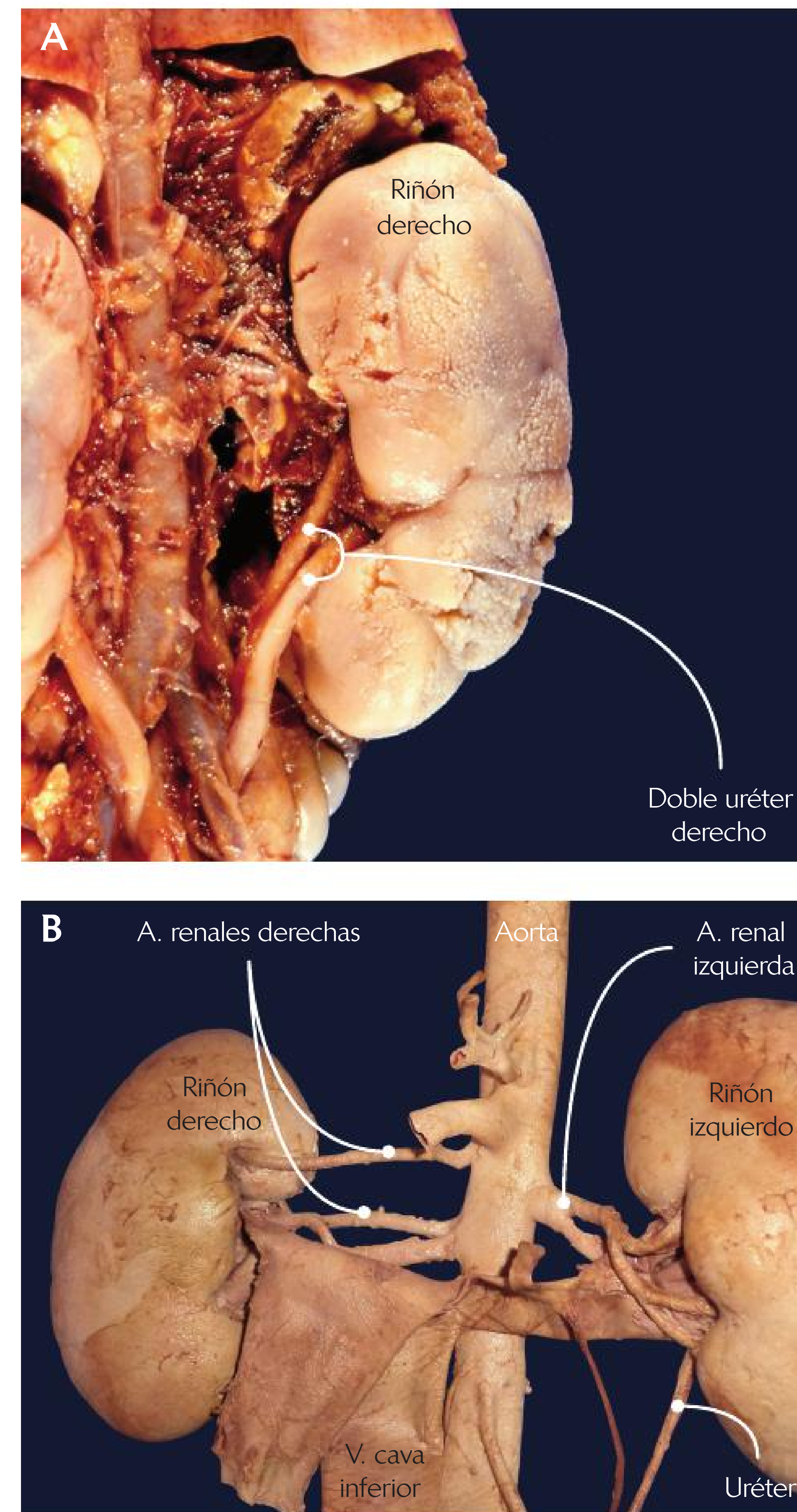


Figura 23-10. Alteraciones renales. **A.** Fotografía del riñón de un feto humano de 22 semanas del sexo femenino con duplicación del uréter. **B.** Fotografía del bloque renal obtenido en un cadáver masculino de 45 años de edad, en cuya autopsia se encontraron dos arterias renales accesorias en el riñón derecho y bifurcación de la arteria renal izquierda (cortesía de la Dra. Lorena Ocampo Tallavas de la Facultad de Medicina y Cirugía de la Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca, México)

intermitentemente hacia el exterior. Es frecuente que este defecto se asocie con epispadias y la separación amplia de los huesos del pubis, e incluso que el pene y el escroto estén divididos en dos mitades.

Embriología comparada: el mesonefros del embrión de pollo

El desarrollo del riñón del pollo es un excelente modelo para estudiar los procesos simultáneos de desarrollo, regresión,

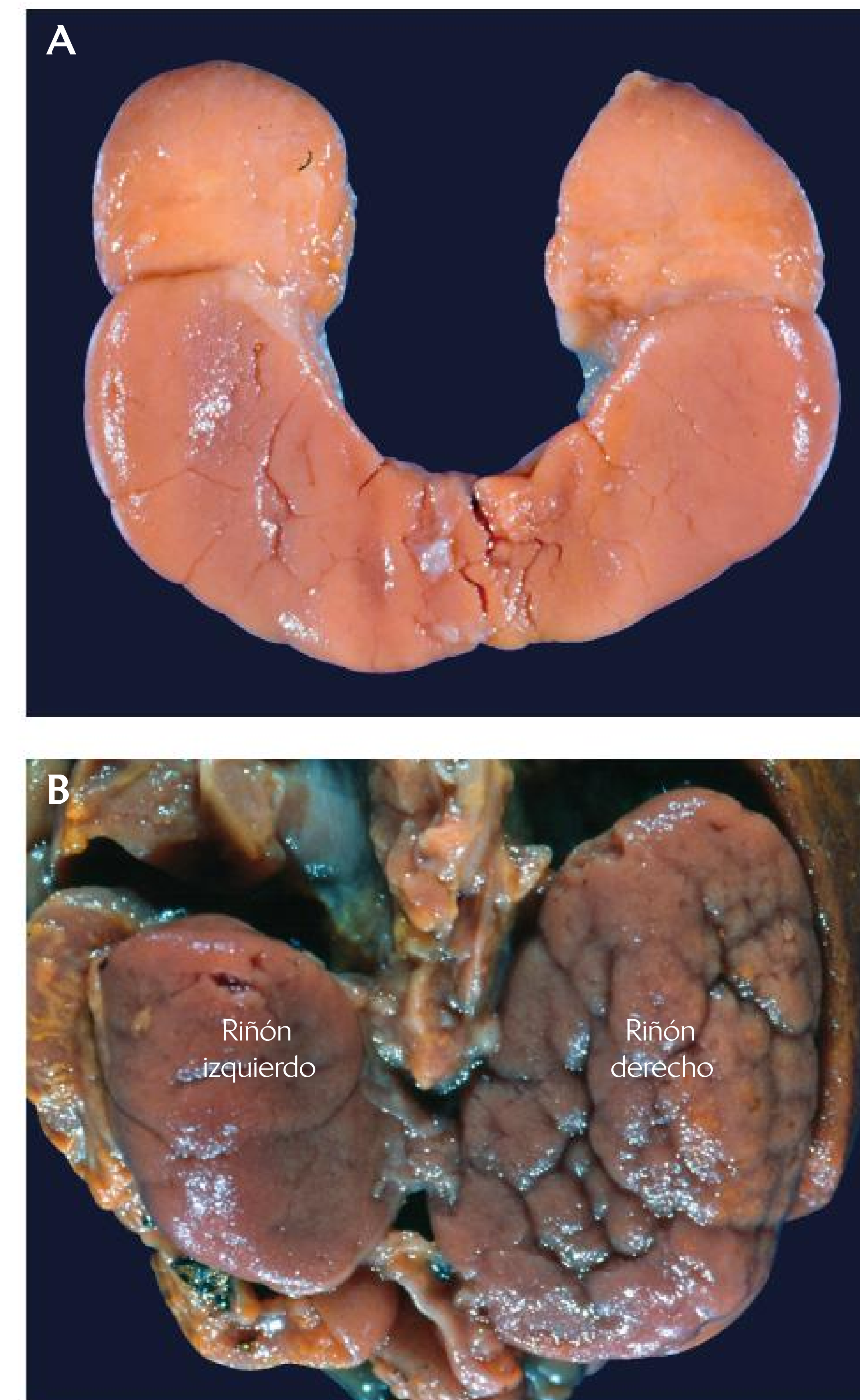


Figura 23-11. Alteraciones renales. **A.** Riñón en herradura de un feto humano de 15 semanas del sexo femenino con fenotipo de síndrome de Turner. **B.** Riñones fusionados en sus polos inferiores de un feto humano de 13 semanas del sexo femenino con fenotipo de síndrome de Turner

diferenciación y muerte celular durante la embriogénesis. En estudios estructurales, ultraestructurales e histoquímicos se ha demostrado que, hasta los 15 días, el mesonefros conserva sus características morfológicas y citoquímicas normales. A partir de esta edad comienzan los procesos de regresión en los núcleos, mitocondrias y microvellosidades de las células de los túbulos proximales, detectándose un aumento de gotas lipídicas y de actividad de fosfatasa ácida (**Figura 23-12**). Los túbulos distales permanecen normales hasta prácticamente el final del desarrollo. Los glomérulos experimentan regresión a partir del día 19, con marcada proliferación de macrófagos y células mesenquimatosas. El aumento de la actividad de fosfatasa ácida y de los lisosomas indica que estos orgánulos desempeñan un papel fundamental en el mecanismo de regresión de este órgano. Los procesos degenerativos que se inician el día 15 en los túbulos proximales indican que el mesonefros sigue cumpliendo su función hasta ese período, cuando el metanefros comienza su actividad como riñón definitivo (Avila RE, et al. Estudio estructural, ultraestructural y citoquímico del mesonefros en el embrión de pollo. *Arch Esp Urol*. 1985; 38: 1.).

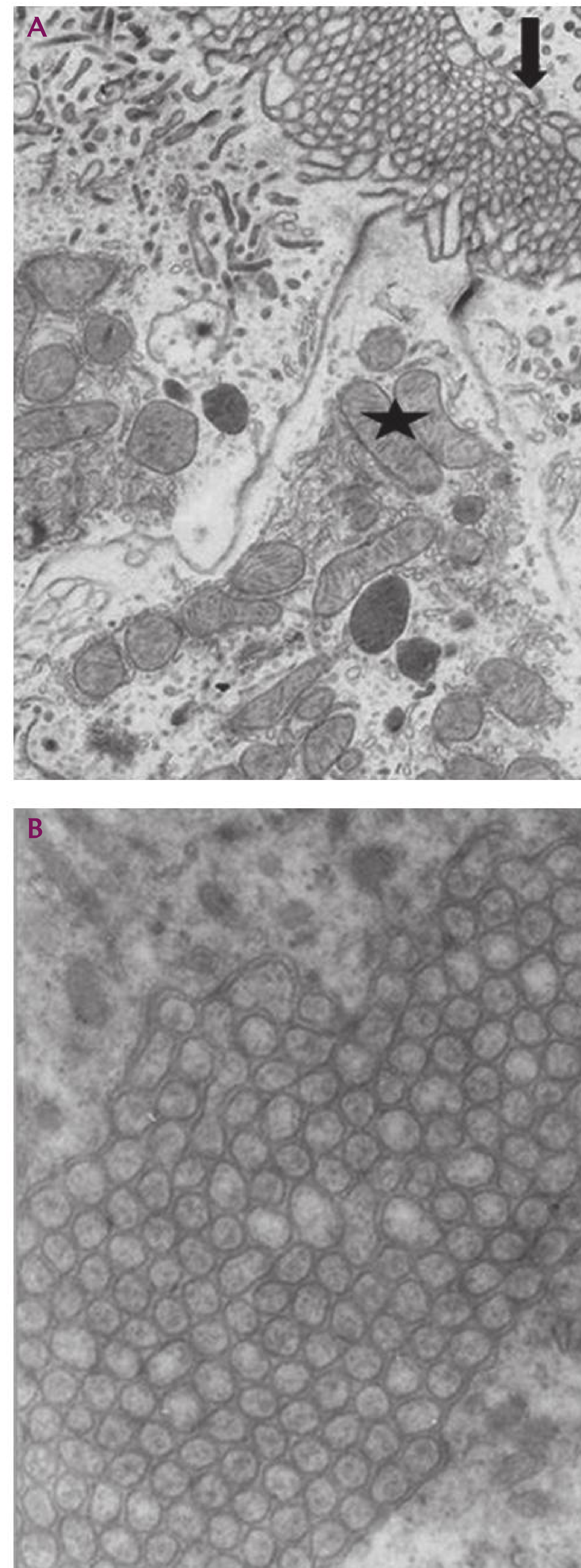


Figura 23-12. Embriología comparada. Microscopia electrónica de transmisión del mesonefros de embrión de pollo. **A.** Células de túbulos proximales con microvellosidades en la región apical (*flecha*) y mitocondrias (*estrella*) (10 000×). **B.** Detalle de las microvellosidades observadas en un corte transversal (18 000×)

Vejiga y uretra

En la quinta semana del desarrollo comienza la división de la cloaca; una lámina de mesodermo origina el tabique urorrectal, que divide a la cloaca en una porción anterior, el seno urogenital, y una porción posterior, el recto (**Capítulo 20**, **Figura 20-16**).

Con fines didácticos se divide al seno urogenital en:

- **Porción vesical (superior).** Es voluminosa y da origen a la vejiga. Este órgano se continúa con la alantoides, que luego se fibrosa formando el uraco, que se extiende entre la parte apical de la vejiga y el ombligo. El uraco en el individuo adulto corresponde al ligamento umbilical medio.
- **Porción pélvica (media).** Conducto estrecho que en embriones de sexo femenino origina la totalidad de la uretra y en el sexo masculino las porciones prostática y membranosa de este órgano.
- **Porción fálica (inferior).** Aplanada transversalmente, crece hacia el tubérculo genital. De esta porción deriva la uretra peneana en los hombres. Algunos autores mencionan que forma una pequeña porción de la uretra femenina y el vestíbulo de la vagina.

Como se describió antes, la vejiga deriva del seno urogenital, pero el trígono vesical surge del extremo caudal de los conductos mesonéfricos. Los uréteres, que en un comienzo emergían del conducto mesonéfrico, finalmente desembocan en la vejiga, independientemente de esos conductos; esto ocurre como consecuencia de la reabsorción de la porción proximal de los conductos mesonéfricos (**Figura 23-13**).

El urotelio de la vejiga proviene del endodermo del seno urogenital, mientras que el resto de la pared (el músculo) surge del mesodermo esplácnico. La mucosa del trígono vesical es de origen mesodérmico y su epitelio de origen endodérmico. El epitelio de la uretra en embriones femeninos y masculinos también deriva del endodermo del seno urogenital y los tejidos conjuntivo y muscular se generan del mesodermo esplácnico.

Las alteraciones del desarrollo de la vejiga y de la uretra son raras pero variadas, pudiendo ser asintomáticas o algunas de ellas graves, ya que producen de manera retrógrada problemas del riñón que incluso causan la degeneración de este órgano (**Alteraciones de la vejiga y uretra**).

! ALTERACIONES DE LA VEJIGA Y URETRA

Duplicación uretral

Es una malformación congénita rara que se presenta más frecuentemente en el sexo masculino; se asocia de forma habitual con otras malformaciones urogenitales como valvas uretrales, reflujo vesicouretral, agenesia renal y extrofia vesical. En el sexo femenino se suele encontrar asociada con vejiga, vagina o útero doble. También pueden observarse malformaciones cardíacas, intestinales u óseas. Su origen se relaciona con una noxa que altera el desarrollo normal de la uretra. Su diagnóstico se realiza

en los primeros años de vida ante la presencia de un meato uretral doble o por doble chorro miccional. Son frecuentes las infecciones urinarias de repetición, el reflujo vesicoureteral y la incontinencia urinaria.

La duplicación uretral se clasifica en:

- **Tipo I.** Duplicación uretral incompleta o uretra accesoria ciega.
- **Tipo II.** Con dos meatos.
- **Tipo III.** Duplicación uretral junto a duplicación de las estructuras caudales.

Válvulas ureterales congénitas

Anomalía obstructiva poco frecuente que se puede acompañar de otras malformaciones urológicas. Se origina por una recanalización incompleta del uréter por persistencia de la membrana ureteral que se localiza en la unión del conducto mesonéfrico y el seno urogenital. Las válvulas están formadas por mucosa ureteral, que además contiene miocitos lisos. Su diagnóstico diferencial se realiza con el megauréter, el uréter ectópico, el riñón hipoplásico contralateral o la agenesia renal.

Ureterocele

Malformación congénita quística del uréter a nivel de la unión ureterovesical, que puede causar obstrucción; es más frecuente en el sexo femenino y afecta de igual manera al lado derecho o izquierdo, pudiendo ser bilateral. Esta anomalía puede ser intravesical o extravesical. Entre sus causas probables se citan un defecto del tejido muscular del uréter distal o la canalización deficiente por alteración en la reabsorción de la membrana que separa el conducto mesonéfrico del seno urogenital en la época de formación del brote ureteral.

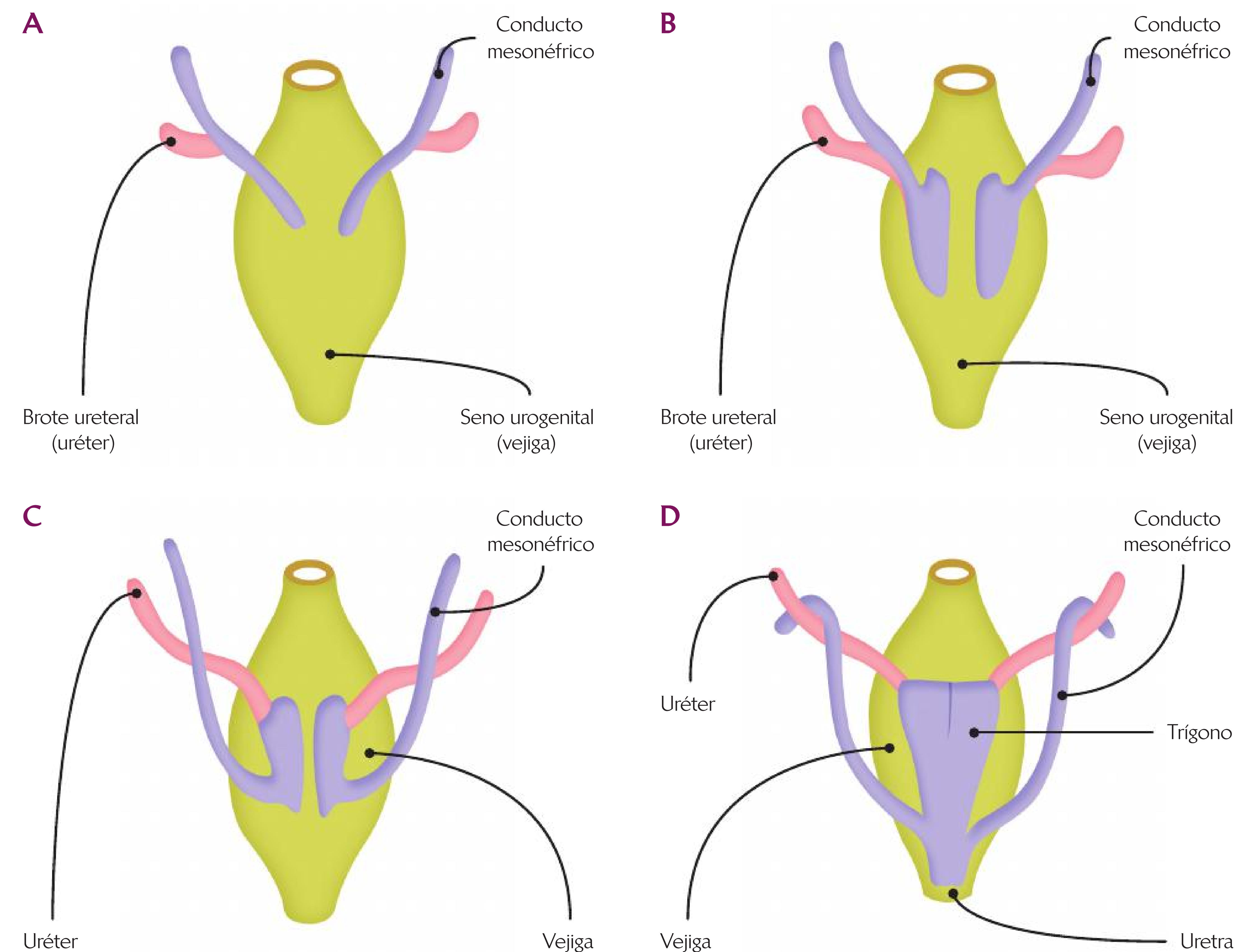


Figura 23-13. Desarrollo de la vejiga. Vista dorsal. **A.** Al seno urogenital llegan a cada lado los conductos mesonéfricos, los cuales distalmente están recibiendo a su vez a los uréteres que se formaron de los brotes ureterales. **B.** Los conductos mesonéfricos comienzan a absorberse en la pared del seno urogenital arrastrando consigo a los uréteres. **C.** Se ha incorporado ya la porción caudal de los conductos mesonéfricos a la pared posterior del seno urogenital y ya desembocan por orificios independientes los conductos y los uréteres, estos últimos quedando un poco por arriba de los primeros. **D.** Concluyó la incorporación de los conductos mesonéfricos al seno urogenital para dar lugar al trígono vesical, y la porción de los conductos mesonéfricos que no forma pared de la vejiga da origen a los conductos deferentes en el varón, quedando conectados en la parte baja del seno urogenital que será la encargada de formar la uretra

Uréter ectópico

El uréter puede desembocar en un sitio que no es el normal, ya sea en el trígono o cuello de la vejiga, en la uretra posterior, el conducto eyaculador o la glándula seminal y el conducto deferente en el sexo masculino, o en la vagina, el cuello uterino y el útero en el sexo femenino.

Megauréter

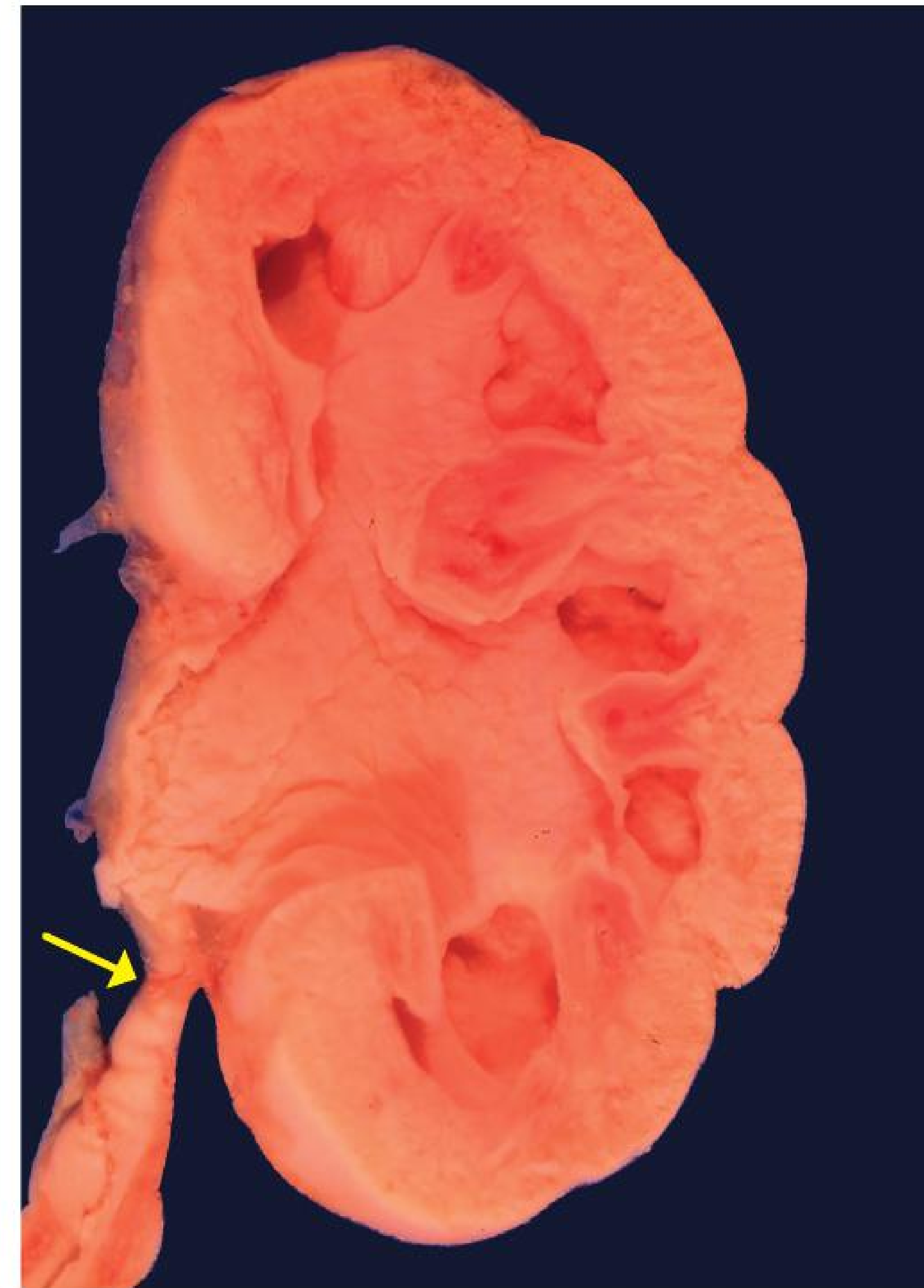
Dilatación parcial o total del uréter por mal funcionamiento a nivel de su porción terminal causado por un deficiente desarrollo de los miocitos lisos de la capa muscular longitudinal y aumento del tejido conjunttivo fibroso. En consecuencia, habrá una región que no se relaja, lo que altera el pasaje o flujo normal de la orina hacia la vejiga.

Persistencia del uraco

El remanente del uraco es una malformación congénita muy poco frecuente que se presenta con síntomas urinarios, dolor abdominal y secreción a nivel de la región umbilical. Esta anomalía puede presentarse como un seno o un quiste del uraco y solo causa sintomatología en un pequeño porcentaje de los casos.

Hidronefrosis primaria

Obstrucción de origen congénito del flujo urinario, situada en la unión pieloureteral (**Figura 23-14**), más frecuentemente en el hombre. Puede ser una obstrucción unilateral o bilateral, de tipo completo o parcial, sintomática o asintomática. La causa más frecuente es la estenosis de la región proximal del uréter. La persistencia de invaginaciones (pliegues fetales) de la mucosa ureteral proximal es otra causa de obstrucción pieloureteral. La obstrucción dificulta el vaciamiento piélico y puede conducir a atrofia del parénquima renal.



Figuras 23-14. Riñón con hidronefrosis de un feto del sexo masculino de 20 semanas que se acompañaba de oligohidramnios; corte longitudinal. Nótese la estenosis del uréter a nivel de la unión pieloureteral (*flecha*), la importante dilatación de la pelvis renal y de los cálices mayores y menores, y el adelgazamiento del parénquima renal

DESARROLLO DEL SISTEMA GENITAL

El sistema genital se origina a partir de la cuarta semana del mesodermo intermedio, del epitelio celómico y de las células germinales primordiales. Su diferenciación pasa por tres etapas: cromosómica, gonadal y fenotípica. La diferenciación cromosómica ocurre durante la fertilización, la gonadal da lugar a la formación de ovarios o testículos, y la fenotípica al sistema de conductos, glándulas y genitales externos femeninos o masculinos.

El sistema genital se diferencia por la acción de genes morfógenos que codifican factores de transcripción, hormonas y enzimas para dirigir su desarrollo normal. La formación de la gónada indiferenciada es independiente de la influencia hormonal. En este período, la diferenciación y proliferación del mesodermo intermedio se produce en respuesta a la expresión genética de *LIM1*, *LHX9* y *EMX2*, y forma la cresta urogenital a cada lado de la línea media, que sobresale hacia el celoma embrionario (el que más adelante formará la cavidad abdominal) (**Figura 23-15**). La cresta urogenital está revestida por epitelio celómico en la cuarta semana. A este epitelio llegan las células germinales primordiales (CGP) originadas en el epiblasto (ectodermo primitivo).

La gónada se formará a partir de tres elementos: el mesodermo intermedio, que originará la cresta urogenital, el epitelio celómico (derivado del mesodermo esplácnico) y las células germinales primordiales, provenientes del epiblasto.

La morfogénesis del sistema genital atraviesa tres etapas bien definidas, que corresponden a:

1. **Diferenciación cromosómica.** Determinación genética del sexo (sexo genético).
2. **Diferenciación gonadal** (sexo gonadal):

    - Período indiferenciado: hasta la séptima semana en el sexo masculino y hasta la novena semana en el femenino.

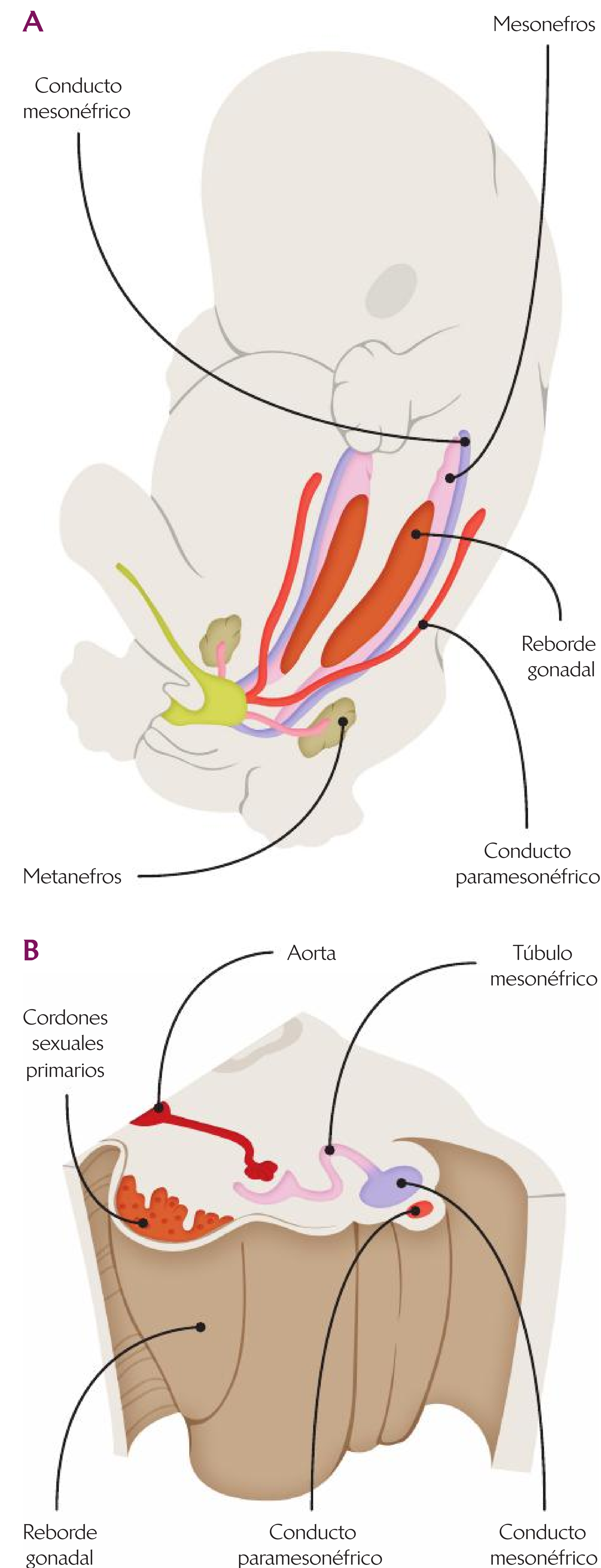


Figura 23-15. Pliegues genitales. **A.** Embrión de la sexta semana en una vista oblicua anterior izquierda, que muestra los pliegues genitales a lo largo de las crestas urogenitales y un poco por delante y por dentro del mesonefros en desarrollo. **B.** Corte transversal del embrión que permite ver la mitad izquierda, donde se aprecia la posición de los pliegues genitales recubiertos por el mesotelio y en su interior los cordones sexuales primarios en formación

- **Período diferenciado: desarrollo y diferenciación del ovario y el testículo.**

3. **Diferenciación fenotípica.** Diferenciación del sistema de conductos, glándulas y genitales externos (sexo fenotípico).

Diferenciación cromosómica

El sexo del embrión queda determinado en el momento de la fertilización, cuando se fusionan los dos pronúcleos. Depende del cromosoma Y, específicamente de la porción distal de su brazo corto, que contiene el gen *SRY* (de ***sex-determining region of Y***), **el cual codifica el factor determinante testicular, responsable de la diferenciación testicular.** Por el contrario, para que se desarrolle un fenotipo femenino, se precisan dos cromosomas X.

Diferenciación gonadal

Período indiferenciado del desarrollo gonadal

Hasta la séptima semana en el sexo masculino y la novena semana en el sexo femenino se extiende un período inicial indiferenciado del desarrollo gonadal, que hace imposible explorar diferencias anatómicas e histológicas en individuos de ambos sexos. Solo podemos guiarnos por la presencia o ausencia de la cromatina sexual como indicador morfológico del sexo del embrión en esta etapa indiferenciada. ***A posteriori***, el esbozo gonadal indiferenciado o bipotencial (correspondiente a la porción interna o medial de la cresta urogenital) desarrollará la parte somática de la gónada diferenciada y evolucionará hacia testículo u ovario, según el sexo genético del embrión.

Las células germinales primordiales (antecesoras de los gametos) se diferencian en el epiblasto durante la segunda semana como resultado de interacciones que ocurren en su parte proximal. Es determinante en este proceso la proteína morfogenética ósea (BMP, ***bone morphogenetic protein***). Estas células proliferan como resultado de factores mitógenos (factor inhibitorio de la leucemia, factor de crecimiento de mastocitos, factor ***stem cell***); se trata de células germinales primordiales de forma ovoidea, grandes y claras, con alto contenido de glucógeno y fosfatasa alcalina positiva. Poseen en su superficie un factor de célula madre que impide su apoptosis. Comienzan a migrar al inicio de la cuarta semana hacia el saco vitelino hasta cerca de la alantoides. Durante la migración de las células germinales primordiales, lo que ha sido denominado por algunos autores ***circuito germinal***, **las células** se conectan entre sí por medio de procesos citoplasmáticos. Como consecuencia del plegamiento del embrión, se integra a él la porción dorsal del saco vitelino, y las células germinales primordiales migran mediante movimientos ameboideos, vía mesenterio dorsal del intestino caudal, hacia los bordes del esbozo gonadal (**Figura 4-1B**). Este desplazamiento celular se relaciona con el gen *c-kit* y se producirá en respuesta a

sustratos de la matriz (glucoproteínas como la fibronectina) y a factores quimiotácticos gonadales.

En los embriones de sexo masculino, la hormona antimülleriana y la testosterona serán responsables de la diferenciación del resto del sistema genital, mientras que en la mujer, a partir de la novena semana se activarán genes que guiarán el desarrollo de los genitales internos y externos.

En la cresta urogenital se distinguen dos regiones durante la quinta semana: una lateral, el cordón nefrógeno, y la otra medial, el reborde gonadal. En la sexta semana, cuando llegan las células germinales primordiales al reborde gonadal, el epitelio celómico se invagina en el mesénquima del reborde gonadal y se forman los cordones sexuales primitivos o primarios, ubicados en la región cortical (**Figuras 23-15 y 23-16A**). Desde el mesonefros se originan células mioides, que por la presencia de factores quimiotácticos migran y rodean a los cordones sexuales primitivos, que permanecen unidos al epitelio celómico. Estos cordones se agrandan ya avanzada la sexta semana en el embrión masculino y contienen células precursoras de los sustentocitos. Las células germinales primordiales primero se ubican en el epitelio superficial y posteriormente se introducen en el mesénquima subyacente y se unen a los cordones sexuales primarios. Debido a la localización de las células germinales primordiales en una primera etapa en el epitelio superficial, este ha sido denominado incorrectamente "epitelio germinativo". Estas células tienen influencia inductora sobre el desarrollo ovárico y testicular; si no llegan a colonizar el esbozo gonadal, la gónada no se forma. De esta forma, el esbozo gonadal queda conformado por dos regiones: una corteza externa y una médula interna.

En el embrión XY desaparece la corteza, quedando solo remanentes vestigiales, y la médula se diferencia en testículo. En el embrión XX, la corteza se diferencia en ovario y la médula desaparece. La activación del gen *WT-1* y receptores nucleares (factor esteroidogénico 1, entre otros) prepara al mesénquima gonadal para la diferenciación hacia ovario o testículo.

Período diferenciado del desarrollo gonadal

Desarrollo del testículo

En los fetos de sexo masculino, los cordones sexuales primarios siguen proliferando profundamente hacia la región medular y se diferencian durante la séptima semana en cordones testiculares o medulares, futuros túbulos seminíferos, con sustentocitos y células germinales primordiales. En este proceso actúa el factor determinante testicular (**Figura 23-16B**).

Ya avanzada la séptima semana, la parte más interna de los cordones testiculares constituirá la red testicular (*rete testis*), a la que se unirán a través de los túbulos rectos (**Figura 23-16C**). La red testicular se conecta con el conducto mesonéfrico a través de 15-20 túbulos mesonéfricos que persistieron y que darán origen a los conductillos eferentes del testículo, que se conectan con el conducto mesonéfrico, que se convertirá en epidídimo. Cuando se desarrolla la túnica albugínea (capa fibrosa gruesa), los cordones sexuales interrumpen su unión con el epitelio superficial y ya no penetran más células germinales primordiales en el testículo en desarrollo. Esta cápsula envía tabiques al interior de la gónada que posteriormente darán lugar a los lobulillos testiculares.

Los testículos van creciendo progresivamente y se desconectan del mesonefros, que involuciona. Quedan así fijados por un doble pliegue peritoneal, el mesorquio. Las células germinales primordiales se multiplican diferenciándose en espermatogonias, que en la etapa de la pubertad proliferan por mitosis y finalmente por meiosis para dar lugar a los espermatozoides.

Los túbulos seminíferos se desarrollan dentro de un tejido mesenquimatoso que se diferencia en el tejido conjuntivo intersticial del testículo. Sus células principales, los endocrinocitos intersticiales, inician la síntesis y secreción de testosterona y androstenodiona hacia la octava semana. Estas hormonas son inductoras de la diferenciación sexual de los conductos genitales internos y los genitales externos masculinos. Durante la diferenciación sexual masculina, el sinciciotrofoblasto secreta gonadotropina coriónica humana que estimula la secreción de testosterona. Después del período de diferenciación sexual, las gonadotropinas hipofisarias serán las encargadas de mantener el crecimiento y la diferenciación del testículo fetal. Las concentraciones máximas de testosterona fetal se alcanzan a las 16 semanas del desarrollo y son comparables a las cantidades del individuo adulto. De la semana 16 a la 20 se produce una disminución de las concentraciones de testosterona. En la semana 24 sus valores son mínimos, semejantes a los del período prepuberal. Los endocrinocitos intersticiales inician su involución gradualmente desde la semana 19 y se reactivan nuevamente en la pubertad, estimulando la espermatogénesis.

Los túbulos seminíferos son sólidos hasta la pubertad, etapa en la que se canalizan formándose la luz tubular. Su pared está conformada por células germinales primordiales y sustentocitos. Estas últimas células son las más numerosas en el período fetal.

La hormona antimülleriana es una glucoproteína de la familia de los factores de crecimiento tumoral beta (TGF-β, *tumor growth factor β*). En la vida fetal solo los individuos que expresan el genotipo XY sintetizan la hormona. Se produce en los sustentocitos desde la diferenciación testicular hasta la pubertad. En el genotipo XX se fabrica en menor grado en la granulosa del ovario desde el nacimiento hasta la menopausia, modulando el crecimiento folicular.

La hormona antimülleriana es la responsable de la regresión de los conductos paramesonéfricos en el varón, de los cuales solo quedan restos caudales y craneales. Esta hormona no actúa sobre el epitelio de estos conductos, sino sobre el mesénquima que los rodea. Las células mesenquimatosas presentan un receptor de membrana que fija a la hormona antimülleriana, y como respuesta estas células instruyen a los conductos paramesonéfricos para que involucionen. Por el contrario, persisten en embriones de sexo femenino. Si por alguna causa en los fetos XY no se produce hormona antimülleriana, persistirán los conductos paramesonéfricos y el desarrollo de los órganos que derivan de él, aunque se trate de un XY.

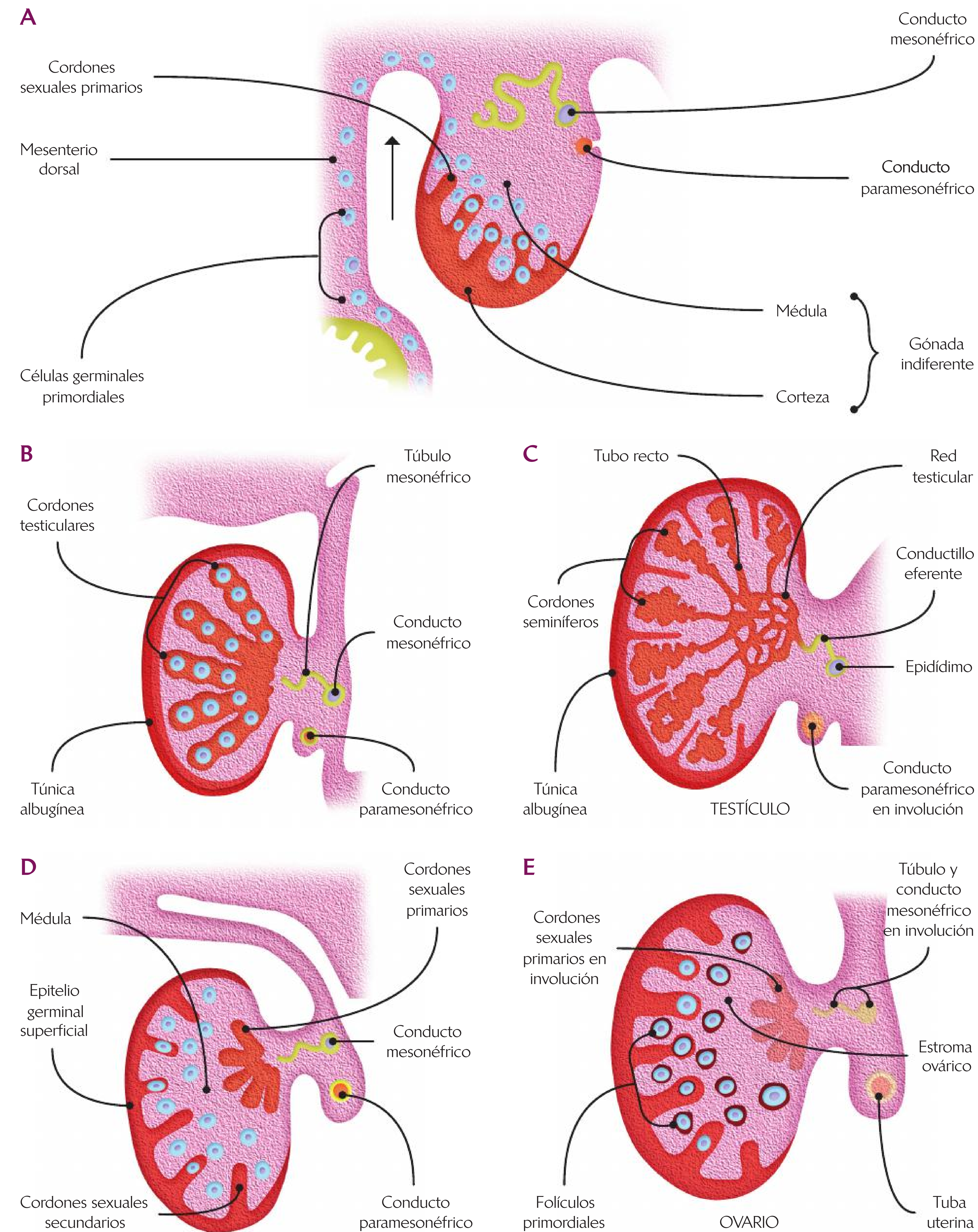


Figura 23-16. Desarrollo de las gónadas. **A.** Período indiferenciado del desarrollo gonadal. Obsérvense los cordones sexuales primarios a nivel de la corteza y las células germinales primordiales llegando desde el mesenterio dorsal. **B, C.** Formación del testículo. En "B", correspondiente a la séptima semana, se han formado los cordones testiculares o medulares (futuros cordones seminíferos) a los que se han unido las células germinales primordiales. En "C", correspondiente a la semana 20, se han formado ya lobulillos testiculares, cordones seminíferos, túbulos rectos y la red testicular. **D, E.** Formación del ovario. En "D", correspondiente a la semana 14, se pueden apreciar los cordones sexuales primarios atróficos y la aparición de los cordones sexuales secundarios en la parte periférica. En "E", correspondiente a la semana 20, han crecido los cordones sexuales secundarios y han incorporado a las células germinales primordiales, comenzando a formarse los folículos primordiales en el estroma ovárico

Descenso de los testículos. Los testículos, que se desarrollaron en la cavidad abdominal, deberán descender a su posición definitiva en el escroto, posición extracorporal que garantiza una temperatura inferior para llevar a cabo la espermatogénesis normal. La disminución en la temperatura intratesticular comparada con la temperatura en los hombres adultos es del orden de 2-4 °C. Antes de la diferenciación gonadal, los testículos se encuentran en posición perirrenal, mantenidos laxamente en su lugar por los ligamentos dorsal y ventral. El ligamento dorsal formará el ligamento suspensorio craneal, en tanto que el ligamento ventral desarrollará el gubernáculo.

El descenso testicular es un proceso muy complejo en el que participan factores genéticos, hormonales, físicos y ambientales. Se produce en dos fases, las cuales difieren en su regulación hormonal: primera fase o *transabdominal* y segunda fase o *inguinoescrotal*.

Durante la fase transabdominal, la regresión del ligamento suspensorio craneal inducida por los andrógenos libera al testículo para que pueda iniciar su descenso. En esta fase ocurre el deslizamiento testicular sobre los conductos genitales, quedando situados caudalmente por el ligamento gubernáculo, ligado al epidídimo, y entran al anillo inguinal interno. Esta fase es dependiente del factor similar a la insulina (*INSL3*), producido por los endocrinocitos intersticiales del testículo fetal en la novena semana, que, actuando sobre el receptor *RXFP2*, inducen el engrosamiento del gubernáculo, que ayuda a anclar y retener el testículo en la región inguinal, la cual se ensancha por efecto del engrosamiento del gubernáculo. El aumento de la presión abdominal promueve el pasaje del testículo y el epidídimo a través del canal envueltos por el proceso vaginal.

En la fase inguinoescrotal, el ligamento gubernáculo dirige al testículo desde la región inguinal al escroto. Esta segunda fase termina al finalizar la semana 35, supeditada a la acción androgénica y a otros factores anatómicos. La falla del descenso testicular hasta las bolsas escrotales puede ocasionar graves trastornos al varón y puede ser causa de infertilidad masculina (**Alteraciones del descenso testicular**).

! ALTERACIONES DEL DESCENSO TESTICULAR

Criptorquidia

Se denomina *criptorquidia* a la ausencia de los testículos en las bolsas escrotales, con una frecuencia cuatro veces mayor en la forma unilateral. La falla del descenso testicular en el escroto puede ser unilateral o bilateral. Es la malformación congénita más frecuente en el individuo de sexo masculino y se considera un factor de riesgo de infertilidad y de cáncer testicular en la edad adulta. Un descenso espontáneo hacia el escroto puede suceder en el primer año de vida.

Su incidencia aumenta en los recién nacidos de bajo peso, en los mellizos, y en cuadros de alcoholismo y tabaquismo materno. Se asocia también con la diabetes gestacional y con alteraciones anatómicas de la región inguinal del feto.

Las causas genéticas de la criptorquidia se asocian con una alteración cromosómica (síndrome de Klinefelter) o mutaciones genéticas (*INSL3/RXFP2* o receptor de andrógenos). Dentro de los factores del entorno que participan se incluyen sustancias químicas (pesticidas, ftalatos, bifenoles) con propiedades estrogénicas que obstaculizan la síntesis o la acción de las hormonas androgénicas, lo que se denomina ***disruptores endocrinos***.

Testículo no descendido congénito

El testículo se localiza fuera del escroto desde el nacimiento. Es palpable o no palpable debido a su ubicación intraabdominal o por estar ausente.

Testículo no descendido adquirido

El testículo desciende a lo largo del primer año de vida y posteriormente reasciende. Se produce como consecuencia del crecimiento del niño ante la presencia de un cordón corto que retrae al testículo.

Testículo retráctil

El testículo aparece o desaparece de las bolsas escrotales, causado por un reflejo exagerado del músculo cremáster, además de orificios inguinales externos permeables.

Desarrollo del ovario

En la novena semana del desarrollo, la gónada indiferenciada se transforma en ovario en ausencia de señales específicas de diferenciación testicular. En este proceso los cambios más importantes ocurren en la zona cortical de la gónada femenina. No se necesita actividad hormonal pero sí la participación de las células germinales primordiales, del par de cromosomas sexuales XX y al parecer también de un cromosoma autosómico. La participación de genes específicos no ha sido bien determinada en el ser humano. Por el contrario, en ratones se pudo establecer el papel de los genes *SOX9* y *DAX1*.

Los cordones sexuales primitivos, originados del epitelio celómico, se esparcen hacia el interior de la médula, se disgregan y, en grupos celulares, forman una red ovárica elemental (**Figura 23-16D**). Luego degeneran y desaparecen, siendo sustituidos por un estroma vascular.

La ausencia del gen *SRY* hace posible que se desarrollen los cordones sexuales secundarios o corticales, que se introducen en el mesénquima subyacente y se incorporan las células germinales primordiales (**Figura 23-16D,E**). Durante el tercer mes se rompen en masas celulares que proliferan constituyendo una capa de células epitelioides, los epiteliocitos foliculares aplanados, que empiezan a rodear a cada célula germinal

primordial, ahora ovogonias, formando los folículos ováricos primordiales o primitivos. La división mitótica de las ovogonias se traduce en la formación de miles de folículos primitivos. Los ovocitos primarios aparecen antes del nacimiento. Alrededor de las 12 semanas se diferencian los endocrinocitos tecales secretores de esteroides muy cerca de los folículos, iniciándose la secreción hacia la semana 20.

El mesotelio ovárico, mal llamado "germinativo", está formado por una sola capa de células y es aislado del parénquima ovárico en desarrollo por una túnica delgada y fibrosa, la túnica albugínea. Paulatinamente, el ovario se separa del mesonefros en involución quedando sujetado por el mesoovario.

El descenso gonadal se produce en ambos sexos bajo la guía del gubernáculo. El ovario desciende hasta la cavidad pélvica, a diferencia del testículo, que tendrá localización extracorpórea.

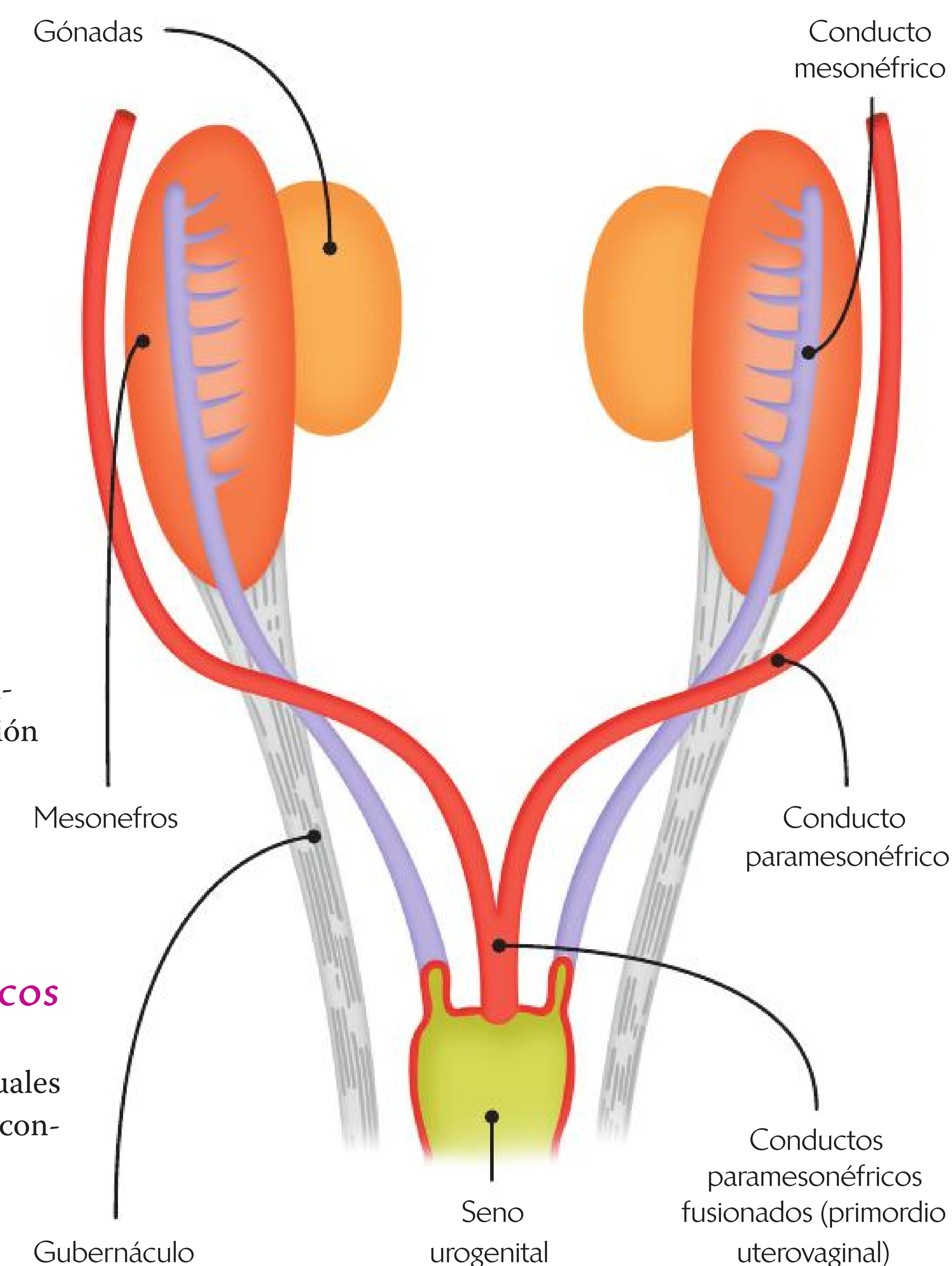


Figura 23-17. Desarrollo de las gónadas y de los conductos sexuales en el período indiferenciado. Obsérvese posición y relaciones de gónadas primitivas, mesonefros, conductos mesonéfricos y paramesonéfricos y seno urogenital

Diferenciación fenotípica

Conductos mesonéfricos y paramesonéfricos

En la etapa indiferenciada, el sistema de conductos sexuales consta de un par de conductos mesonéfricos y un par de conductos paramesonéfricos, todos incluidos a lo largo del reborde gonadal (**Figura 23-17**).

Los conductos mesonéfricos se originan a partir del conducto pronéfrico, que persiste después de la involución del pronefros (riñón primitivo). El conducto pronéfrico se origina del mesénquima dorsal y crece en dirección caudal y craneal, se cavita y se recubre de epitelio, denominándose ahora *conducto mesonéfrico*. Este conducto se une en el mesonefros con los túbulos mesonéfricos y llega a la cloaca.

Los conductos paramesonéfricos se desarrollan a partir de una invaginación del epitelio celómico de la esplacnopleura. Al descender, los conductos paramesonéfricos se cruzan con los conductos mesonéfricos, estando por fuera (laterales) en la región cefálica y por dentro (mediales) en la parte caudal; en su extremo caudal contactan los conductos paramesonéfricos uno con el otro y desembocan en el seno urogenital, junto con los conductos mesonéfricos.

Conductos y glándulas sexuales en el hombre

En los fetos de sexo masculino los andrógenos determinan la diferenciación de los conductos mesonéfricos en epidídimo, conductos deferentes, glándulas seminales y conductos eyaculadores. Los conductos paramesonéfricos degeneran por acción de la hormona antimülleriana (**Figura 23-18**).

Al finalizar el tercer mes, en los embriones del sexo masculino el epitelio de la uretra prostática (que se originó del seno urogenital) emite una serie de brotes que se evaginan en el mesénquima adyacente; estos brotes proliferan y se diferencian en la próstata. La familia *HOX* de genes *Homeobox* probablemente participa en la diferenciación de las glándulas sexuales accesorias masculinas, incluida la próstata. Los factores de transcripción *HOXA-13* y *HOXD-13* se expresan en el seno urogenital y los conductos mesonéfricos. En el mesénquima del seno urogenital se expresan los factores de crecimiento de fibroblastos 7 y 10 (FGF-7 y FGF-10), estimulando la proliferación y ramificación prostática *in vitro*.

En el desarrollo del epitelio prostático participan la activina A (factor de secreción) y su proteína de unión antagonista folistatina. La expresión de la activina A ocurre en el epitelio del seno urogenital y su interacción con folistatina da lugar al crecimiento y ramificación del conducto prostático. En el desarrollo de la próstata también participan BMP-4, receptor de hormona del crecimiento, prolactina, hialuronano (factor de crecimiento similar a la insulina), urocinasa activadora de plasminógeno, proteína *Sonic hedgehog* y glucosiltransferasa.

Ocasionalmente, en el varón pueden quedar vestigios de segmentos de los conductos mesonéfricos que deberían involucionar, o de los conductos paramesonéfricos que deberían haber involucionado en su totalidad (**Remanentes de los conductos mesonéfricos y paramesonéfricos**).

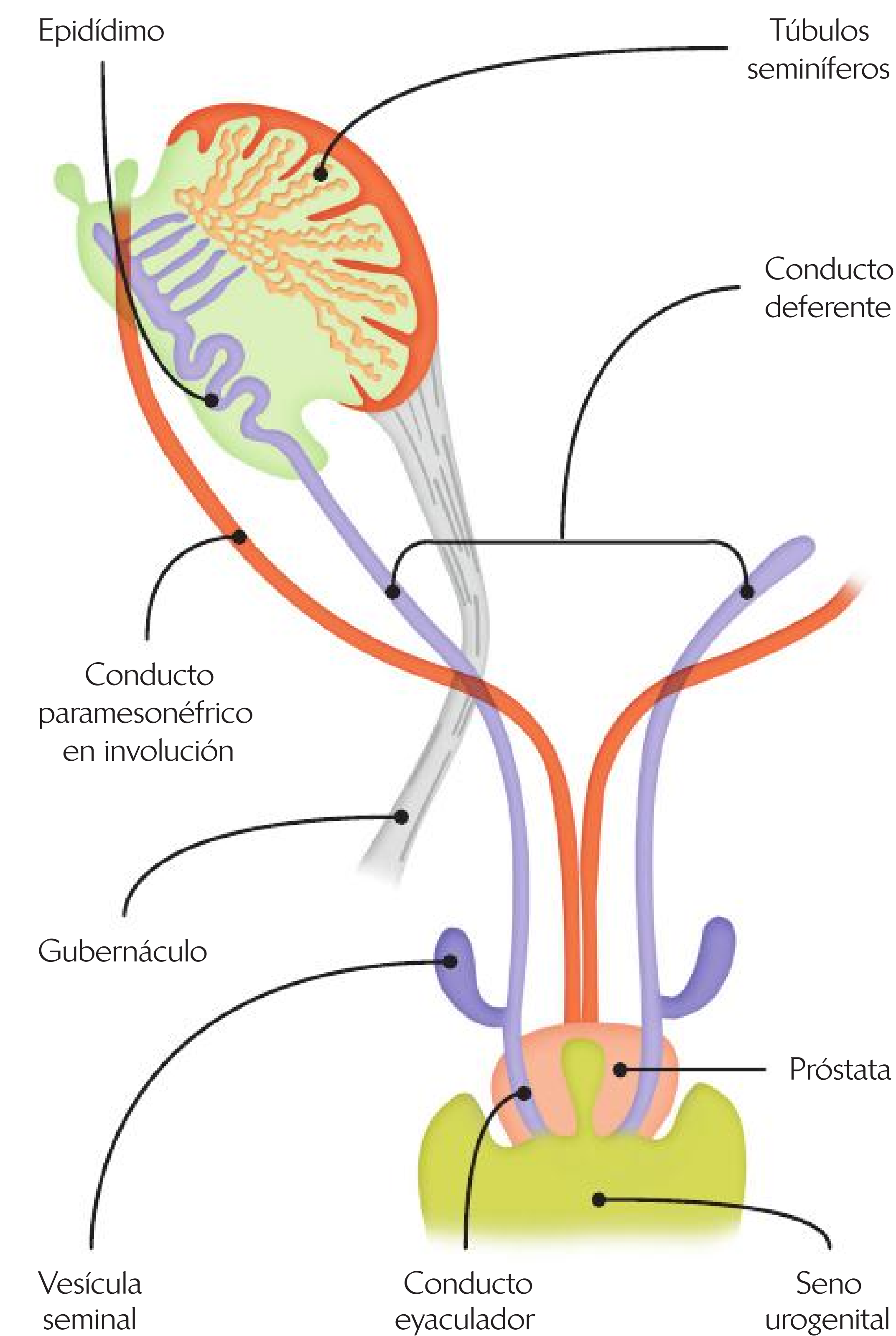


Figura 23-18. Desarrollo de los conductos del aparato reproductor masculino. Están involucionando los conductos paramesonéfricos, persistiendo los mesonéfricos para dar lugar a la formación del epidídimo y el conducto deferente

Conductos y glándulas sexuales en la mujer

En los fetos del sexo femenino, ante la ausencia de hormona antimülleriana, los conductos paramesonéfricos continúan su desarrollo, fusionándose entre sí en la región más caudal (**Figura 23-19**). El cuerpo y cuello del útero, así como el tercio superior de la vagina, se originan a partir de esta fusión. El esbozo uterino queda rodeado por un manguito mesenquimatoso que dará lugar al miometrio y perimetrio. En su porción craneal, los conductos no se fusionan y generan las tubas uterinas y sus extremos el infundíbulo con sus pliegues mucosos.

En la zona de contacto de los conductos paramesonéfricos con el seno urogenital, el endodermo que reviste a este último forma dos evaginaciones en los fetos de 3 meses: los bulbos sinovaginales, que en una etapa posterior constituyen por fusión una lámina maciza, la placa vaginal. Esta placa después se canaliza por apoptosis originando los dos tercios caudales de la vagina, cerrada en su parte caudal por el himen, lámina de mesodermo recubierta en ambas caras por epitelio que se origina del epitelio del seno urogenital y de las células vaginales, la cual se perfora en la etapa perinatal. El vestíbulo vaginal surge de las porciones pélvica y fálica del seno urogenital.

El epitelio uretral emite brotes que se diferencian en las glándulas uretrales y parauretrales. Las glándulas parauretrales, homólogas a la próstata masculina, corresponden a la próstata femenina. Se localizan en la cúpula vesical, alrededor del borde inferodistal de la uretra.

En la mujer, la ausencia de testículos, testosterona y hormona antimülleriana produce la degeneración de los conductos mesonéfricos, aunque pueden quedar algunas estructuras vestigiales (**Remanentes de los conductos mesonéfricos y paramesonéfricos**).

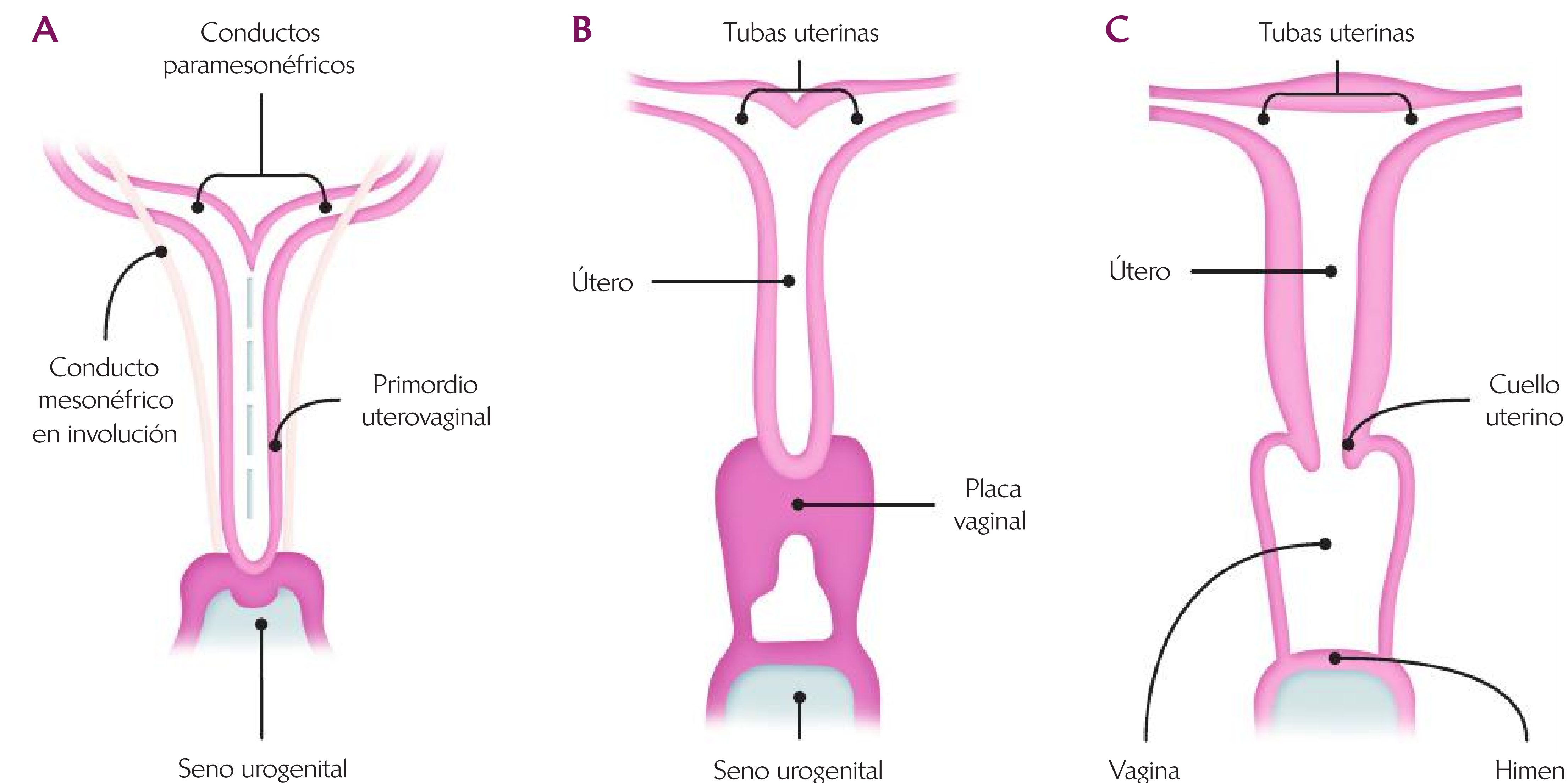


Figura 23-19. Desarrollo de los conductos del aparato reproductor femenino. Están involucionando los conductos mesonéfricos, persistiendo los paramesonéfricos para dar lugar a la formación del útero y las tubas uterinas. Nótese también la conexión de los conductos paramesonéfricos con el seno urogenital para contribuir a la formación de la vagina

REMANENTES DE LOS CONDUCTOS MESONÉFRICOS Y PARAMESONÉFRICOS

Restos de los conductos mesonéfricos en el hombre

En condiciones normales, el extremo cefálico de los conductos mesonéfricos involuciona y desaparece, pero si persiste da lugar a un pequeño apéndice del epidídimo que suele adosarse a la cabeza de este. También pueden quedar algunos túbulos mesonéfricos por debajo de los conductillos eferentes que forman el paradídimo.

Restos de los conductos paramesonéfricos en el hombre

En condiciones normales, en el hombre los conductos paramesonéfricos deben involucionar en su totalidad, pero en ocasiones puede quedar alguna porción de ellos. Si persiste su extremo cefálico, surge un pequeño apéndice del testículo, que se sitúa en el polo superior testicular. Puede encontrarse un pequeño divertículo en forma de saco en la uretra prostática que se conoce como ***utrículo prostático***, y que es equivalente a la vagina de la mujer. También puede existir una pequeña elevación en la pared posterior de la uretra prostática denominada *veru montanum*, que es homólogo al himen femenino.

Restos de los conductos mesonéfricos en la mujer

En condiciones normales, en la mujer los conductos mesonéfricos deben involucionar en su totalidad, pero cuando persisten algunas porciones aparecen pequeños agregados de los conductos femeninos, como el apéndice vesiculoso (extremo cefálico del conducto mesonéfrico), el epoóforo y el paraóforo (remanentes de algunos túbulos mesonéfricos) o quistes del conducto de Gartner (remanente de alguna porción del conducto mesonéfrico).

Genitales externos

En el período indiferenciado se desarrollan tres formaciones alrededor del orificio de la cloaca en los embriones de ambos sexos, resultando imposible en este momento la diferenciación del sexo por inspección externa: eminencia cloacal, pliegues cloacales y eminencias genitales (**Figuras 23-20 y 23-21**).

Masculinos

La eminencia cloacal crece y constituye el tubérculo genital. En embriones de sexo masculino, a las 10 semanas el tubérculo genital se alarga arrastrando consigo a los pliegues cloacales y constituye el pene. Los pliegues cloacales se fusionan entre sí cerrando y delimitando a la uretra peneana; la uretra masculina se origina a partir de las porciones pélvica y fálica del seno urogenital, como ya se describió (**Desarrollo de la vejiga y uretra**). En su porción caudal, el pene se ensancha y forma el glande, recubierto por el prepucio; este último se origina del ectodermo que recubre al glande. En el extremo del glande se forma el orificio uretral externo. Las eminencias genitales, llamadas ***eminencias escrotales*** en el sexo masculino, crecen y se fusionan en la línea media formando las bolsas escrotales, hacia donde descenderán los testículos (**Figuras 23-22 y 23-23B,D,F,H**). Los

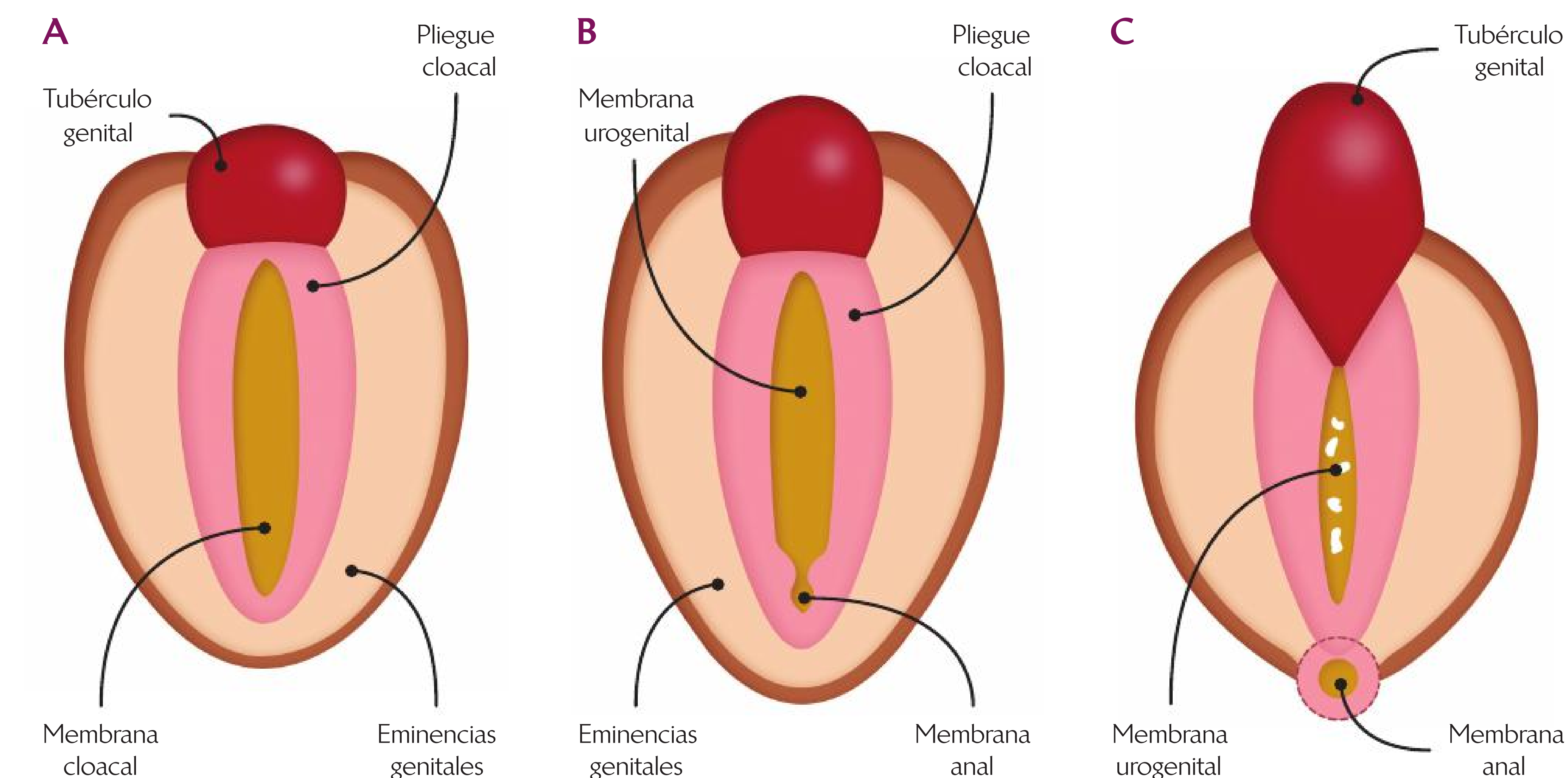


Figura 23-20. Formación de los genitales externos en el período indiferenciado. **A.** Sexta semana. Se observan el tubérculo genital y los pliegues cloacales que resguardan la membrana cloacal. **B.** Principio de la séptima semana. El crecimiento interno del tabique urorrectal ha dividido a la membrana cloacal en una membrana urogenital y una membrana anal. **C.** Final de la séptima semana. Se ha roto ya la membrana urogenital

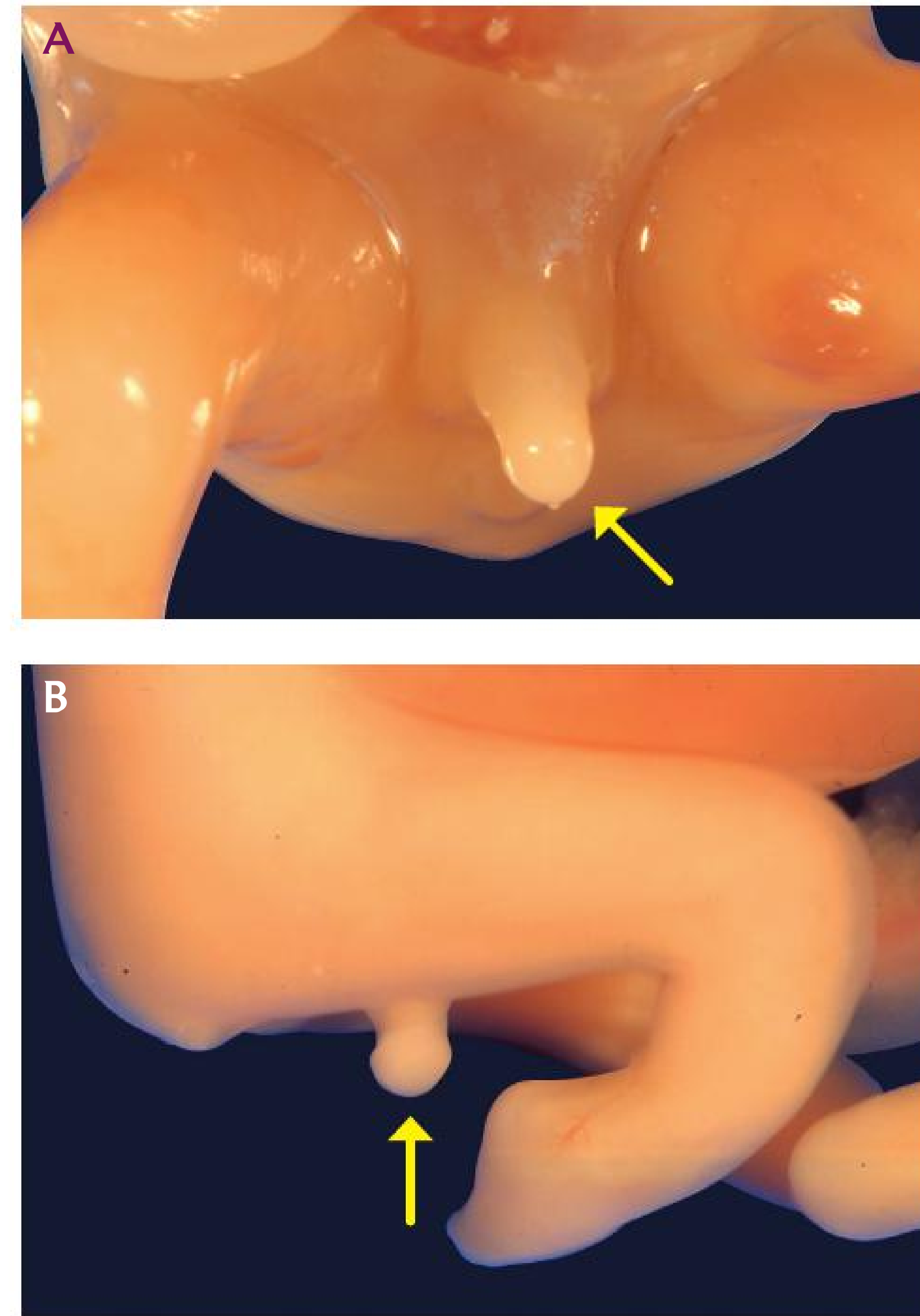


Figura 23-21. Genitales externos en etapa indiferenciada; embriones de la octava semana del estadio 23. **A.** Vista ventral de los genitales externos; nótese el tubérculo genital (*flecha*) rodeado de los pliegues cloacales (genitales). **B.** Vista lateral derecha de la mitad inferior del cuerpo del embrión sobresaliendo hacia abajo el tubérculo genital (*flecha*)

andrógenos sintetizados por el testículo fetal determinan el desarrollo de los genitales masculinos externos.

Femeninos

En los embriones del sexo femenino, la formación de los genitales externos no es tan compleja como en el sexo masculino. El tubérculo genital sufre un alargamiento poco pronunciado dando origen al clítoris. A diferencia de lo que ocurre en el sexo masculino, los pliegues cloacales no se fusionan y constituyen los labios pudendos menores; las eminencias genitales se agrandan dando origen a los labios pudendos mayores (**Figuras 23-23 A,C,E,G y 23-24**). **El vestíbulo, donde se abren el** orificio uretral y la cavidad de la vagina, proviene de la porción fálica del seno urogenital.

El desarrollo anómalo del sistema genital masculino y femenino puede dar lugar a diferentes patologías congénitas, cuyo significado y pronóstico variarán mucho según el órgano o región afectado y, sobre todo, repercutirán en las funciones sexuales y en la reproducción (**Alteraciones del sistema genital**).

! ALTERACIONES DEL SISTEMA GENITAL

Hermafroditismo

Cuando la diferenciación sexual no es normal, puede haber grados intermedios del sexo, denominados ***intersexualidad*** o *hermafroditismo*. Esto implica que no hay correspondencia entre la morfología gonadal (ovarios o testículos) y la de los genitales externos. Se clasifica en ***hermafroditismo verdadero*** y *seudohermafroditismo femenino* o ***masculino***.

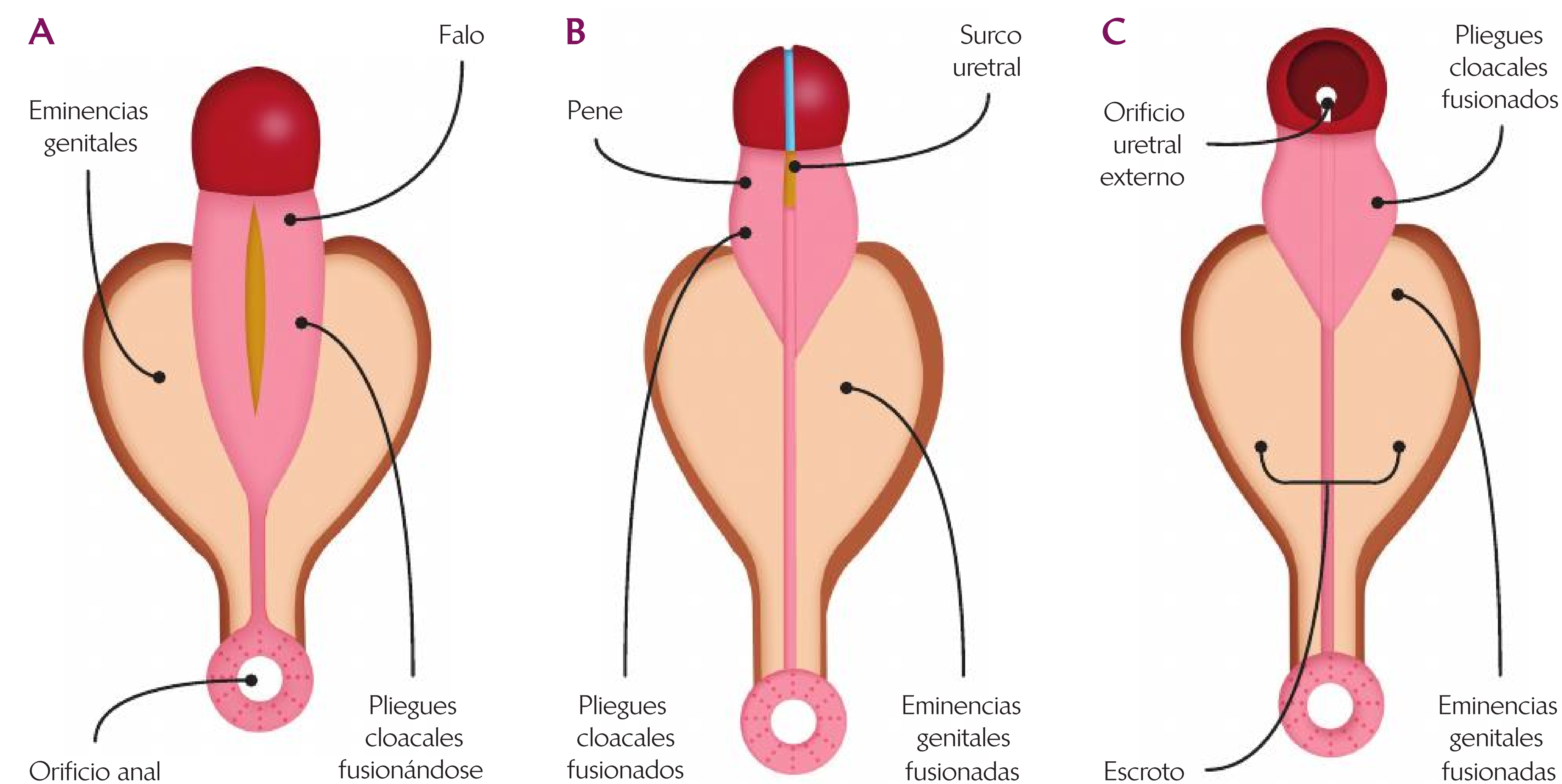


Figura 23-22. Formación de los genitales externos masculinos. **A.** El tubérculo genital ha crecido para dar lugar al falo y las eminencias genitales han crecido considerablemente. **B.** Los pliegues cloacales han comenzado a fusionarse para cerrar la uretra y ha crecido más el falo para formar el pene. **C.** Se han fusionado totalmente las eminencias cloacales para cerrar la uretra, así como las eminencias genitales que han formado el escroto

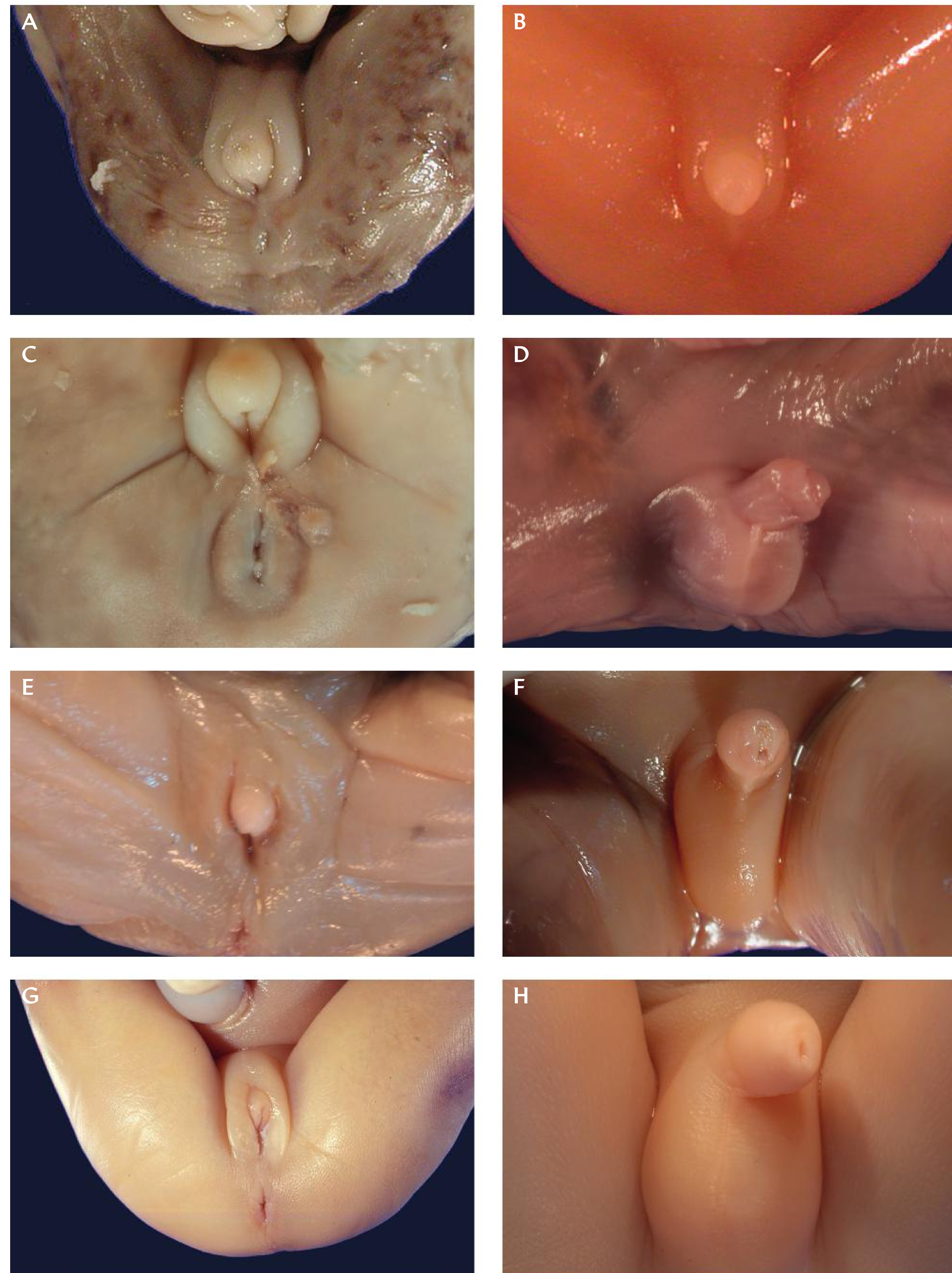


Figura 23-23. Genitales externos en fetos de diferentes edades; vista ventral. **A, C, E y G.** Genitales femeninos. **B, D, F y H.** Genitales masculinos. **A.** Genitales femeninos en feto de 10 semanas. **B.** Genitales masculinos en feto de 10 semanas. **C.** Genitales femeninos en feto de 12 semanas. **D.** Genitales masculinos en feto de 12 semanas. **E.** Genitales femeninos en feto de 16 semanas. **F.** Genitales masculinos en feto de 16 semanas. **G.** Genitales femeninos en feto de 20 semanas. **H.** Genitales masculinos en feto de 20 semanas

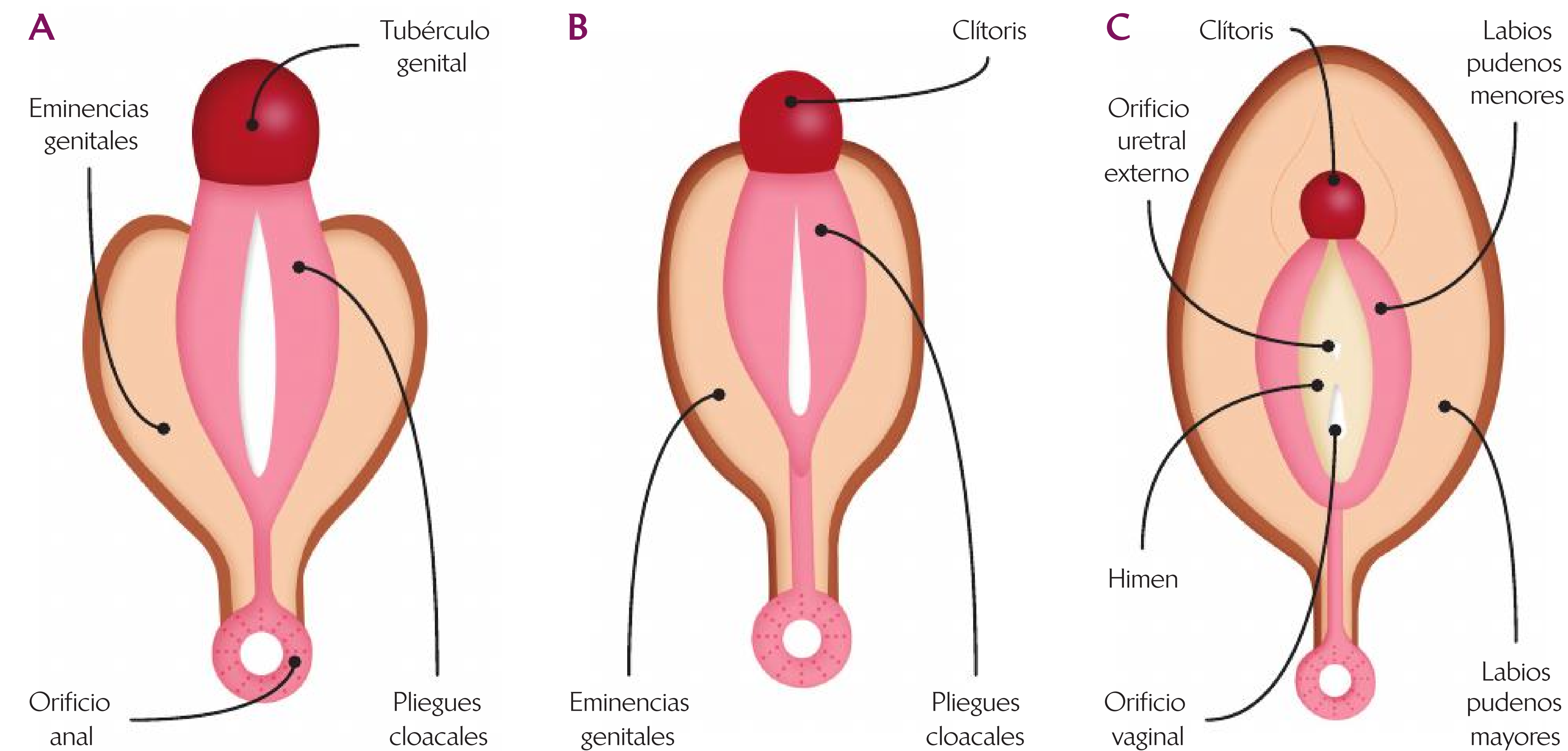


Figura 23-24. Formación de los genitales externos femeninos. **A.** Los pliegues cloacales y las eminencias genitales comienzan a crecer considerablemente, no así el tubérculo genital, que da la apariencia de disminuir su tamaño. **B.** El tubérculo genital da lugar a la formación del clítoris. **C.** Los pliegues cloacales y las eminencias genitales no se fusionan entre sí, salvo en sus extremos formando los labios pudendos menores y mayores, respectivamente

El hermafroditismo verdadero es una entidad muy rara en la que la mayoría de los pacientes son 46,XX, aunque puede haber mosaicismos 46,XX/46,XY, y el más raro 46,XY. Se caracterizan por tener tanto tejido ovárico como testicular formando una misma gónada, el ovotestis. El fenotipo puede ser masculino o femenino, pero los genitales externos serán ambiguos con un clítoris prominente.

En el seudohermafroditismo femenino, la fórmula cromosómica es 46,XX, pero el fenotipo de los genitales externos tiende a ser masculino, debido a que presentan un clítoris aumentado de tamaño (que semeja un pene) y fusión de los labios mayores (simulando bolsas escrotales); los ovarios pueden ser normales. Se produce por la exposición de un feto 46,XX a un exceso de andrógenos, lo que provoca la virilización de los genitales externos (crecimiento del clítoris, fusión de los labios y persistencia del seno urogenital). La causa más frecuente es la hipertrofia suprarrenal congénita, aunque algunos casos pueden ser ocasionados por la administración de andrógenos a la madre durante el embarazo.

En el seudohermafroditismo masculino, la fórmula cromosómica es 46,XY, pero el fenotipo de la persona y sus genitales externos son femeninos. El desarrollo de los genitales externos e internos es variable. Los casos son causados por la producción inadecuada de testosterona y de factor inhibidor mülleriano en un feto 46,XY por parte de los testículos fetales o por la falta de receptores tisulares a la testosterona (como ocurre en el síndrome de insensibilidad a los andrógenos). Los testículos varían de rudimentarios a normales.

Síndrome de insensibilidad a los andrógenos

Este síndrome produce seudohermafroditismo masculino y también ha sido denominado *síndrome de feminización testicular*. Estas personas tienen una fórmula cromosómica 46,XY y su fenotipo es femenino, aunque presentan testículos. Los genitales externos parecen femeninos, pero la seudovagina termina en fondo de saco ciego y el útero y las tubas uterinas están ausentes o son rudimentarios; en la pubertad desarrollan caracteres sexuales secundarios femeninos pero nunca llega la menstruación. Los testículos, que están presentes, se pueden encontrar en el abdomen, en el conducto inguinal e incluso dentro de los seudolabios mayores. Todo esto se produce por la resistencia de los tejidos a la acción de la testosterona, que es causada por una mutación en la secuencia que codifica el receptor para los andrógenos; tiene un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X.

Hipospadias y epispadias

El *hipospadias* es una anomalía caracterizada por la localización del orificio uretral externo en la cara inferior del pene, en tanto que en el *epispadias* se encuentra en la cara dorsal del glande o del cuerpo del pene.

Síndrome de Klinefelter

Disgenesia gonadal por alteración cromosómica de número 47,XXY; son hombres con ginecomastia, atrofia testicular e infertilidad.

Síndrome de Turner

Disgenesia gonadal que ocurre en mujeres con alteración cromosómica de número 45,X, que se caracterizan por presentar

estatura baja, disgenesia gonadal, membranas en el cuello (pterigion), tórax ancho en escudo, paladar ojival, malformaciones cardíacas y renales, cabello mal implantado y falta de desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. Durante la vida prenatal, el diagnóstico es relativamente sencillo por el gran higroma quístico cervical que presentan, aunque la confirmación diagnóstica se hace cuando se puede realizar el cariotipo; de no poder realizarse este último procedimiento, si se hace la necropsia del feto, casi la totalidad de ellos presentan, a nivel de las grandes arterias del corazón, hipoplasia segmentaria del arco aórtico o coartación aórtica.

! MALFORMACIONES UTERINAS

- **Clase I.** Agenesia del útero, el cuello uterino y el tercio superior de la vagina, por agenesia o hipoplasia de los conductos paramesonéfricos.
- **Clase II.** Disgenesia del cuello uterino y tabique vaginal transversal, por falta de fusión de los conductos paramesonéfricos con el bulbo sinovaginal.
- **Clase III.** Útero unicorne, didelfo, bicorne o tabicado, con obstrucción unilateral de la vagina, por cierre incompleto de los conductos paramesonéfricos o por falta de reabsorción del tabique.

Hidrocolpos e hidrometrocolpos

Malformación quística de la vagina (hidrocolpos) o de útero y vagina (hidrometrocolpos) que cursa con acumulación de líquido como consecuencia de obstrucciones vaginales congénitas.

Síndrome de Herlyn-Werner-Wünderlich

Malformación congénita mülleriana que presenta útero didelfo, tabique vaginal obstructivo y agenesia renal homolateral, asociada con una mayor incidencia de infertilidad, alteraciones menstruales y complicaciones obstétricas. Se debe realizar diagnóstico diferencial con útero bicorne, útero unicorne con cuerno contralateral rudimentario no comunicante, himen imperforado e hipoplasia o agenesia del cuello.

Agenesia uterovaginal (síndrome de Rokitansky)

Malformación congénita caracterizada por la ausencia de la vagina y un útero rudimentario o ausente. Es el resultado de una falla en el desarrollo del esbozo mülleriano del útero y la vagina. La disgenesia gonadal es la primera causa de amenorrea primaria, y este síndrome es la segunda. Suelen asociarse malformaciones renales y óseas. Por lo general, el diagnóstico se hace hasta la adolescencia, cuando se consulta por amenorrea primaria.

Embriología comparada: desarrollo del ovario en el embrión de pollo

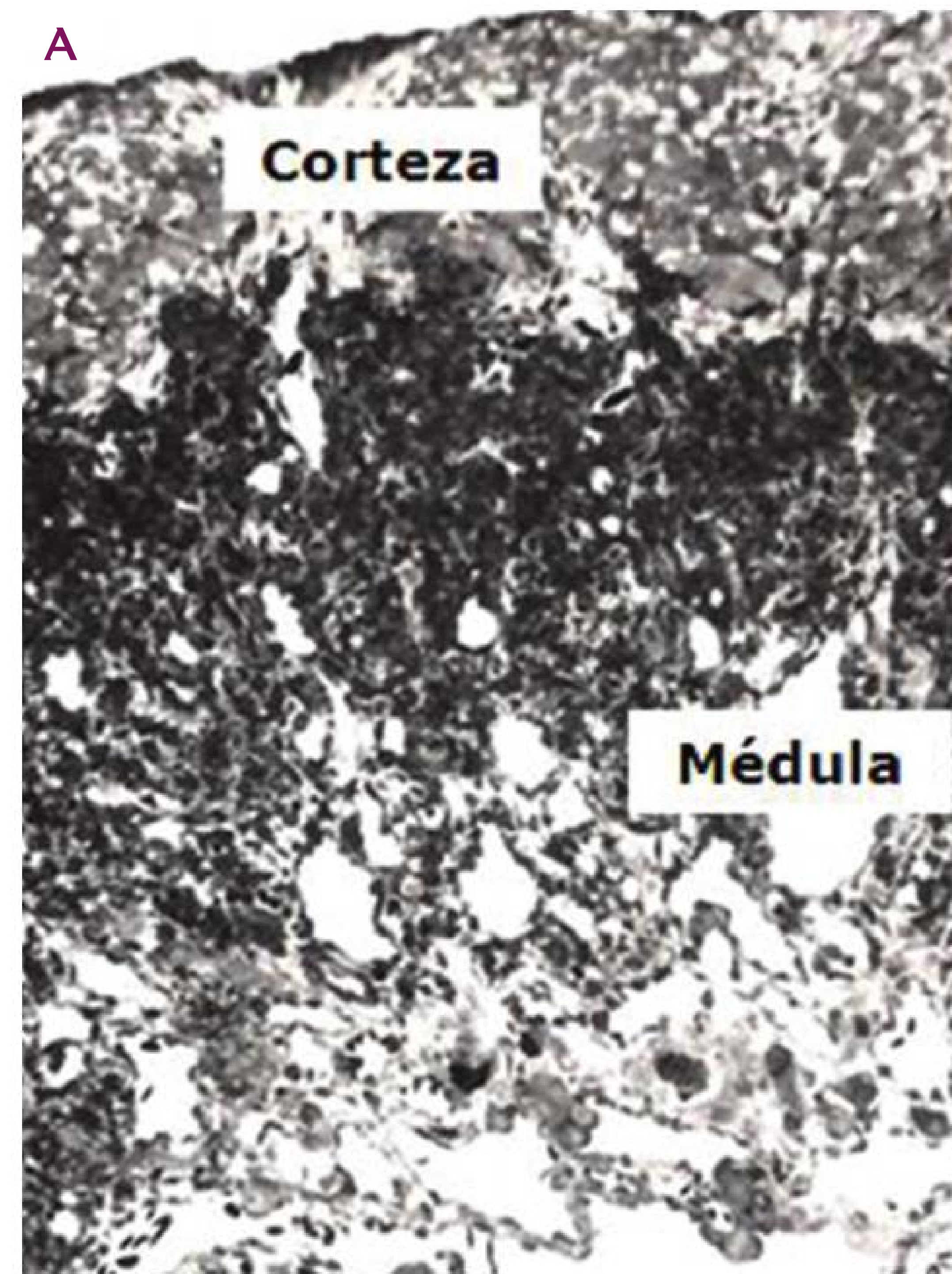
Las gónadas en el embrión de pollo comienzan su diferenciación morfológica en el día 7 del desarrollo. En su formación intervienen el epitelio celómico y las células germinales primordiales. Este proceso involucra en la hembra la diferenciación de la gónada izquierda funcional y la involución de la derecha, que se atrofia. Los individuos machos desarrollan ambas gónadas en testículos funcionales. El ovario izquierdo responde a la ovopoiesis y a la secreción hormonal (**Figura 23-25**), en tanto que el ovario derecho, solo a través de la producción de hormonas, suma su acción a la del ovario izquierdo y participa en la diferenciación de tejidos hormonodependientes. Además, la diferenciación sexual de la gónada femenina izquierda en el ovario funcional y la atrofia del ovario derecho estarían ligadas a la acción de las hormonas esteroideas. No obstante, la acción de estas hormonas estaría condicionada por la acción de otros factores, tales como las gonadotropinas, así como por la integración de un complejo de factores locales y exógenos, probablemente hormonales, comprometidos en el proceso de diferenciación (Avila RE, et al. Ultrastructural behavior of interstitial cells innervation during the differentiation of the chick embryo ovary cultured with 17-beta-estradiol. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2001; 58: 49).

DESARROLLO DE LAS GLÁNDULAS SUPRARRENALES

Las glándulas suprarrenales se originan del mesodermo y de células de las crestas neurales. Inician su desarrollo en la sexta semana y lo terminan a los 3 años de edad. Entre otras hormonas, producen andrógenos, cuyo aumento puede dar lugar a la masculinización de los genitales externos femeninos.

Las glándulas suprarrenales, si bien no forman parte del sistema urogenital, sí pueden influir en el desarrollo de este debido a su producción de andrógenos desde la etapa prenatal, y que si aumenta puede llevar a la masculinización de los genitales externos en un feto del sexo femenino (seudohermafroditismo femenino) (**Hiperplasia suprarrenal congénita**). Las glándulas suprarrenales están formadas por una corteza y una médula. La corteza se origina del mesodermo y la médula de células de las crestas neurales.

El blastema suprarrenal o primordio suprarrenal (adrenal) aparece a los 33 días del desarrollo prenatal. Se sabe que la hormona adrenocorticotropa (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*), producida en la hipófisis fetal, es el regulador primario en el desarrollo y función de las glándulas suprarrenales. En su

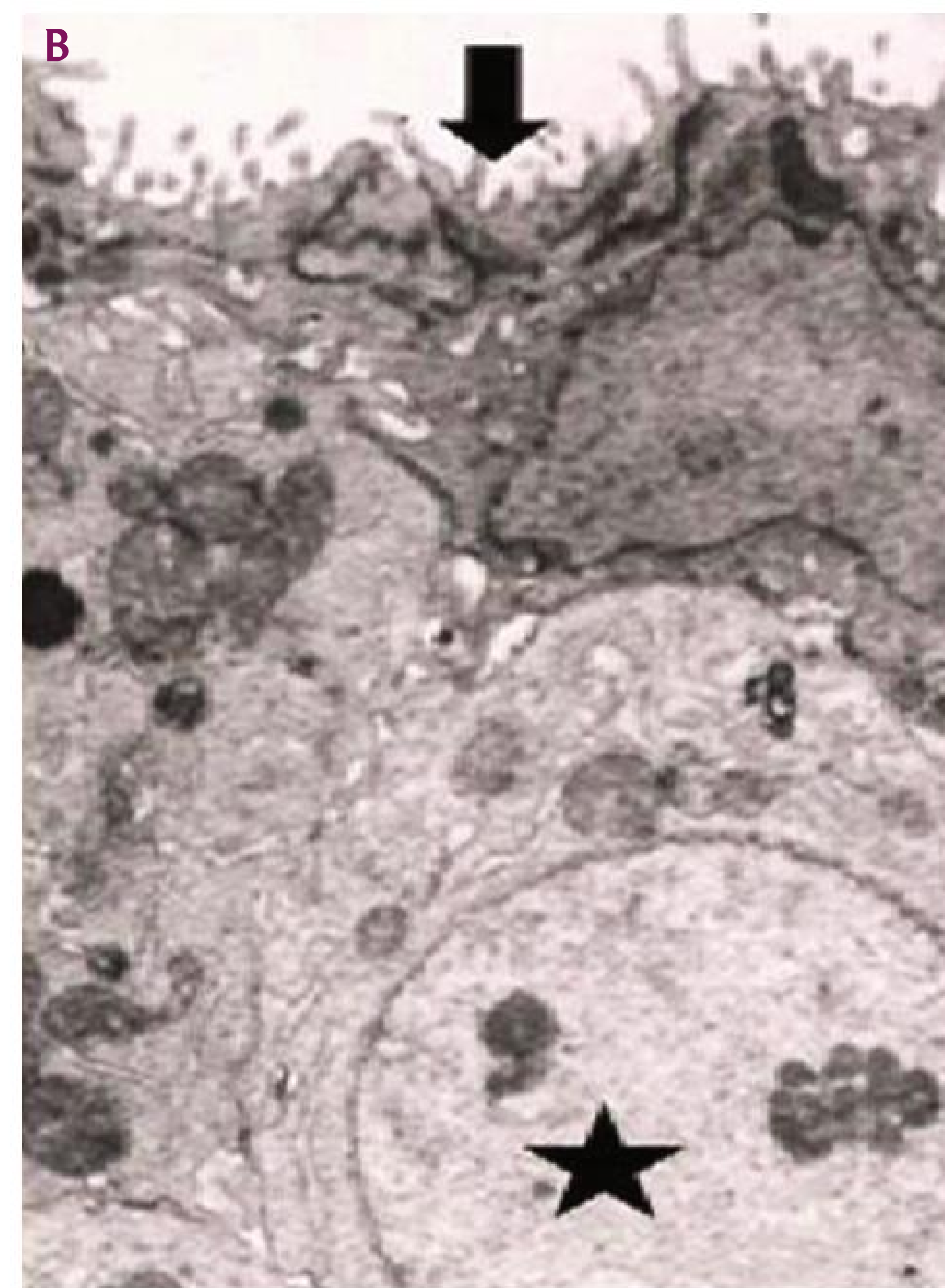


estructura se reconocen una corteza de origen mesodérmico y una médula de origen ectodérmico.

La corteza aparece en la sexta semana como un conglomerado de células mesenquimatosas a cada lado, entre la inserción del mesenterio dorsal y la gónada en desarrollo; estas células mesenquimatosas derivan del mesotelio de la pared posterior del abdomen. La médula aparece más o menos al mismo tiempo y sus células provienen del ganglio simpático vecino que se formó por células de las crestas neurales; forman una masa celular en el lado interno de la corteza. Conforme la corteza rodea a la médula, esta diferencia sus células a células productoras de catecolaminas. Durante la octava semana, del mesotelio surgen más células que encierran la corteza fetal para dar lugar a la corteza permanente.

Se describen dos zonas en la formación cortical, una profunda o fetal y otra superficial o madura, que se desarrolla principalmente por acción de la ACTH. Después del nacimiento se produce una gran reducción de su espesor por la disminución de la región profunda o fetal. Por otro lado, se demostró, usando hibridación *in situ*, la presencia de factores de transcripción tales como el factor de esteroidogénesis SF1 y DAX1.

SF1 está implicado en la activación de numerosos genes comprometidos en la esteroidogénesis (*STAR*, *CYP11A1*, *CYP17*, *HSD3B2*, *CYP21*, *CYP11B*, *SUKT2A1*), mientras *DAX1* es un regulador negativo de *SF1* en la inducción de la transactivación. La mutación en el gen *DAX1* produce hipoplasia suprarrenal



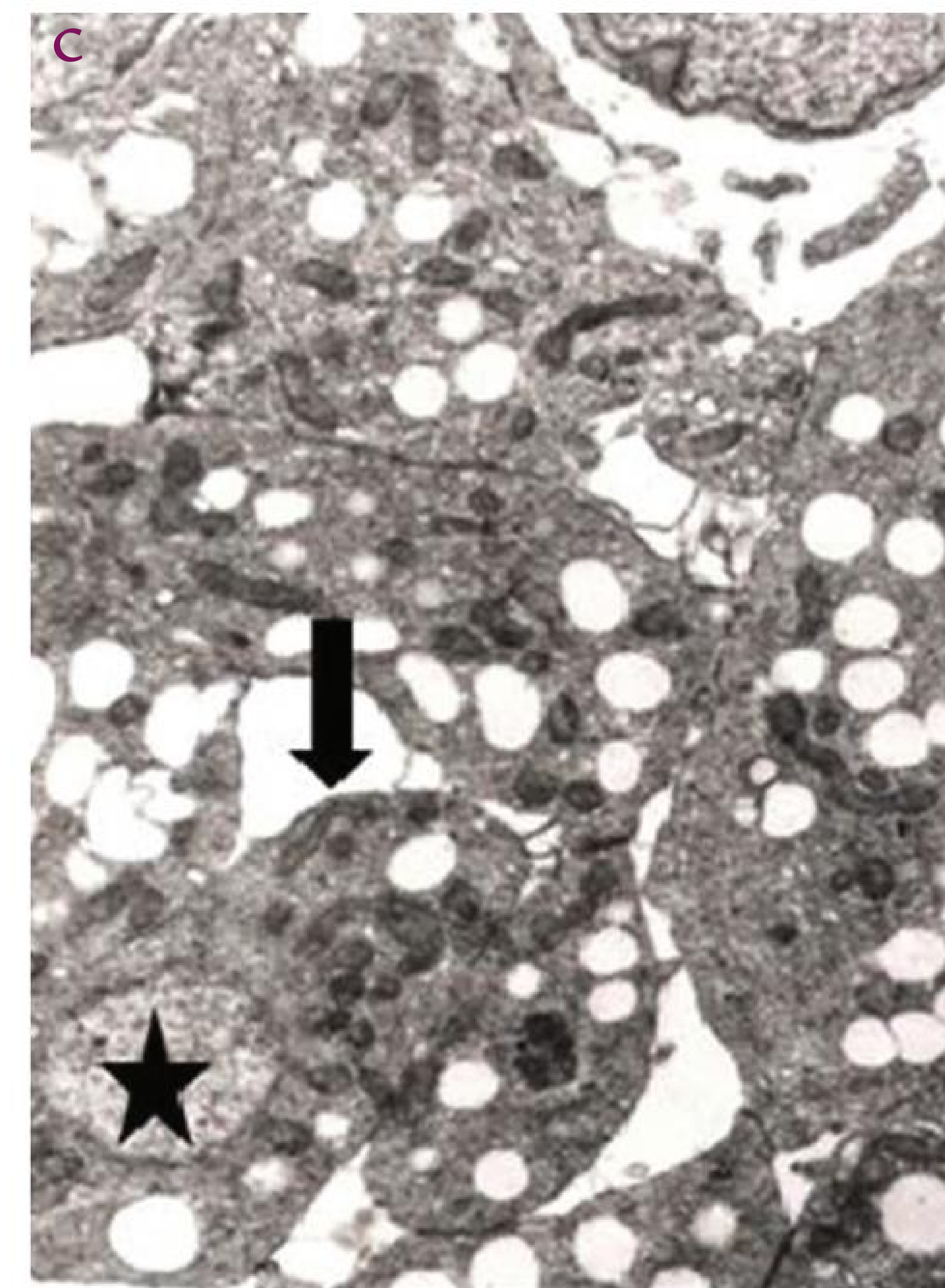


Figura 23-25. Embriología comparada. Ovario izquierdo de embrión de pollo de 19 días. **A.** Fotomicrografía de luz de la corteza y médula. Hematoxilina/eosina (100×). **B.** Fotomicrografía electrónica de transmisión de la corteza. Célula celómica con microvellosidades (*flecha*). Núcleo de ovocito (*estrella*) (10 000×). **C.** Fotomicrografía electrónica de transmisión de la médula. Endocrinocitos (*flecha*) con citoplasma con vacuolas de lípidos. Núcleo (*estrella*) (5 000×)

congénita. Por otra parte, factores de transcripción de la familia de NGF1-B, como NURR1 y NGF1-B, regulan la transcripción de las enzimas responsables de la esteroidogénesis: CYO21, HSD3B2 y CYP11B2. Existen otros factores reguladores de la transcripción esteroidogénica, tales como SALL1, Gata4 y Gata6, comprometidos en el desarrollo de la corteza suprarrenal.

A partir de la corteza permanente se forman varias capas en diferentes momentos: 1) la zona glomerulosa y 2) la zona fasciculada, ambas al final de la etapa fetal, y 3) la zona reticulada, más o menos a los 3 años de edad. En estas tres capas se sintetizan mineralocorticoides, glucocorticoides y andrógenos, todos a partir del colesterol.

Las glándulas suprarrenales fetales son 10-20 veces más grandes que las del adulto (en proporción al peso corporal) y su gran volumen se debe al tamaño de la corteza. Por el contrario, la médula es relativamente pequeña hasta después del nacimiento. Durante el primer año de la vida posnatal, las glándulas suprarrenales disminuyen su tamaño debido a la involución de la corteza.

! HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

Es producida por un incremento de las células de la corteza suprarrenal que genera una cantidad excesiva de andrógenos durante el período fetal. Si se trata de un feto del sexo femenino, puede causar masculinización de los genitales externos, mientras que si es un feto del sexo masculino, puede pasar inadvertida durante los primeros años. Con el paso del tiempo, en ambos sexos lleva a un crecimiento rápido y a maduración esquelética. Se debe a una mutación genética que se hereda de forma autosómica recesiva y que provoca deficiencias de enzimas en la corteza suprarrenal que son necesarias para la producción de hormonas esteroideas, que, al estar disminuidas, propician la síntesis de ACTH por el lóbulo anterior de la hipófisis, que a su vez es la que produce la hiperplasia suprarrenal y el aumento de la producción de andrógenos.

RESUMEN

- El sistema urogenital se origina fundamentalmente del mesodermo intermedio a partir de la cuarta semana, aunque el sistema urinario inicia su desarrollo un poco antes que el genital.
- El sistema urinario está formado por los riñones, los uréteres, la vejiga y la uretra, y cumple funciones esenciales para la vida.
- En el embrión humano se originan de forma sucesiva durante su desarrollo tres tipos de sistema excretor: pronefros, mesonefros y metanefros.
- El pronefros o *riñón rudimentario* aparece alrededor del día 22 a nivel cervical. Está constituido por 7-10 cordones celulares macizos, sin significado funcional, e involuciona y desaparece entre los días 24 y 25.
- El mesonefros o riñón transitorio se forma también durante la cuarta semana y comienza su involución en la octava semana. Se origina a partir del mesodermo intermedio inducido por los túbulos pronéfricos más caudales. Treinta unidades secretoras mesonéfricas se forman en sentido cefalocaudal, compuestas por un glomérulo (ovillo de capilares) y un túbulo; los túbulos constituyen en uno de sus extremos el esbozo de la cápsula glomerular, formándose así el corpúsculo renal, y en el otro extremo se conectan a un conducto excretor de situación longitudinal, el conducto mesonéfrico, que recorre el mesonefros. El conducto mesonéfrico desemboca caudalmente a nivel del seno urogenital.
- El metanefros o riñón definitivo se desarrolla alrededor del día 32 a partir del blastema metanefrogénico y el brote ureteral. El brote ureteral dará origen a las vías urinarias (uréter, pelvis renal, cálices mayores y menores y túbulos colectores) y el blastema metanéfrico originará las nefronas. Los brotes ureterales se manifiestan en la quinta semana como evaginaciones de la parte caudal de los conductos mesonéfricos; en sus extremos distales se forma una estructura ensanchada, la futura pelvis renal. Posteriormente se establecen importantes procesos inductivos recíprocos entre el blastema metanefrogénico y el brote ureteral que permitirán la ramificación del brote y la formación de las nefronas.
- Durante la etapa fetal, los riñones ascenderán hasta contactar con las glándulas suprarrenales; durante su ascenso también tendrán un giro medial de aproximadamente 90° que deja al hilio renal en dirección a la línea media.
- Desde la quinta semana comienzan a desarrollarse la vejiga y la uretra a partir del seno urogenital y del mesodermo que lo rodea.
- Las gónadas se forman a partir del mesodermo intermedio (que origina la cresta urogenital), del epitelio celómico (derivado del mesodermo esplácnico) y de las células germinales primordiales (originadas en el epiblasto).
- La morfogénesis del sistema genital atraviesa tres etapas bien definidas: 1) la diferenciación cromosómica (determinación genética del sexo), 2) la diferenciación gonadal y 3) la diferenciación fenotípica (diferenciación del sistema de conductos y genitales externos).
- La diferenciación cromosómica ocurre durante la fertilización, en la que el sexo del embrión queda determinado dependiendo de si el espermatozoide que logra la fertilización tiene cromosoma X o Y.
- La diferenciación gonadal se divide en dos períodos: indiferenciado y diferenciado, con el desarrollo específico de un ovario o un testículo.

- En el período indiferenciado no es posible identificar morfológicamente el ovario o el testículo, mientras que en el diferenciado ya la gónada presenta diferencias que permiten su distinción de acuerdo con su sexo genético. En el sexo masculino, la hormona antimülleriana y la testosterona son responsables de la diferenciación del resto del sistema genital.
- Los conductos genitales y los genitales externos también pasan por una etapa indiferenciada y otra diferenciada. La diferenciación a conductos y genitales externos masculinos dependerá de la testosterona que esté produciendo el testículo del embrión, mientras que la diferenciación a conductos y genitales externos femeninos no dependerá de factores hormonales, ya que al no haber testosterona se formarán conductos y genitales femeninos.
- En los embriones del sexo masculino, el tubérculo genital dará origen al pene, mientras que en los del sexo femenino este mismo tubérculo formará el clítoris. Los pliegues cloacales en los embriones masculinos serán los encargados de cerrar la uretra peneana; en contraste, en los femeninos formarán los labios pudendos menores. Por su parte, las eminencias genitales darán lugar a las bolsas escrotales en el embrión del sexo masculino, mientras que originarán los labios pudendos mayores en los embriones del sexo femenino.
- Las glándulas suprarrenales surgen a partir del mesodermo y de células de las crestas neurales. Inician su desarrollo en la sexta semana y lo terminan hasta aproximadamente los 3 años de edad.

AUTOEVALUACIÓN

Visita el sitio web complementario para resolver las siguientes preguntas:

( ) **1.** El blastema metanefrogénico es el primordio para la formación de:
a. Uréter
b. Cálices mayores y menores
c. Parénquima renal
d. Pelvis renal

( ) **2.** Es un gen importante para el desarrollo de los túbulos mesonéfricos:
a. *LIM-1*
b. *Wnt-1*
c. *Wnt-11*
d. *PAX-2*

( ) **3.** El síndrome de feminización testicular es originado por:
a. Deleción del gen *SRY*
b. Mutación en el gen del receptor de andrógenos
c. Falta de secreción del factor inhibidor mülleriano
d. Disfunción de los endocrinocitos intersticiales

( ) **4.** En la mujer, la feminización de sus genitales externos depende de:
a. Acción de los estrógenos
b. Inducción de los conductos paramesonéfricos
c. Desarrollo del primordio uterovaginal
d. Ausencia de testosterona

( ) **5.** La hiperplasia suprarrenal congénita es un ejemplo de:
a. Hermafroditismo verdadero
b. Seudohermafroditismo femenino
c. Seudohermafroditismo masculino
d. Homosexualidad

( ) **6.** ¿A qué edad aproximada termina el desarrollo de las glándulas suprarrenales?
a. En la etapa embrionaria durante la séptima semana
b. Al inicio de la etapa fetal
c. En los primeros meses de la vida posnatal
d. A los 3 años de edad

( ) **7.** En el hombre, la porción distal del epitelio de la uretra proviene de:
a. Mesénquima del tubérculo genital
b. Endodermo de la uretra esponjosa
c. Ectodermo de la placa glandular
d. Endodermo del seno urogenital

( ) **8.** En el seno urogenital, los conductos mesonéfricos desembocan en su porción:
a. Vesical
b. Pélvica
c. Uretral
d. Fálica

( ) **9.** En los embriones genotípicamente femeninos, la corteza de la gónada indiferenciada:
a. Se diferenciará en ovario
b. Formará el ligamento uteroovárico
c. Dará origen a la tuba uterina
d. Desaparecerá

( ) **10.** La próstata se desarrolla a partir de:
   a. Conducto mesonéfrico
   b. Túbulos mesonéfricos
   c. Conducto paramesonéfrico
   d. Uretra

 VISITA EL SITIO WEB Y ENCONTRARÁS:

- Figuras
- Casos clínicos
- Embriofetoteca
- Enlaces de interés
- Lecturas recomendadas

CAPÍTULO 24

DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO

Carlos E. de la Garza González
José Guadalupe Arriaga García
Manuel Arteaga Martínez
Laura G. Flores Peña
Adolfo Leyva Rendón
Iván Vladimir Dávila Escamilla

OBJETIVOS

- Reconocer e identificar de forma estructural y práctica las diferentes porciones y divisiones del estudio del sistema nervioso, desde la base del entendimiento de sus orígenes durante el desarrollo: la neurulación, ocurrida entre la tercera y cuarta semana.
- Identificar los factores que inducen la formación del neuroectodermo, origen de la placa neural.
- Aprender y describir la secuencia de cambios morfológicos que ocurren desde el ectodermo para dar lugar al tubo neural, el conducto neural y la cresta neural, desde donde derivarán las estructuras del sistema nervioso.
- Entender y explicar el desarrollo y los cambios o modificaciones que ocurrirán en la etapa embrionaria para dar origen a la médula espinal y al encéfalo, así como sus cubiertas meníngeas.
- Analizar las consecuencias estructurales que se originan durante las alteraciones ocurridas en el desarrollo del sistema nervioso.

INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso central, junto con el aparato cardiovascular, son de los primeros sistemas en iniciar su desarrollo en el embrión. En la tercera semana ya es posible identificar las primeras manifestaciones del sistema nervioso con la formación de la placa neural, para lo que se puso en marcha la interacción de moléculas que favorecen o inhiben su desarrollo. Las modificaciones de la placa neural llevarán a la conformación del encéfalo y la médula espinal, que parten de un patrón básico a partir del cual experimentan las transformaciones que los convierten en estructuras altamente especializadas. Para estas modificaciones también se ponen en juego moléculas que determinan el patrón final del tubo encefalomedular.

La cresta neural interviene en la formación de estructuras tanto del sistema nervioso central como del sistema nervioso periférico y el autónomo. También participa en el desarrollo de una gran variedad de órganos y tejidos, entre los que se

encuentran la médula suprarrenal, el tabique aortopulmonar, la dentina, las valvas aórtica y pulmonar, el tejido óseo y cartilaginoso, entre otros.

El sistema nervioso central (SNC) está formado por la médula espinal y el encéfalo, estructuras localizadas en el interior de un esqueleto protector constituido por la columna vertebral y el cráneo. Este sistema guarda la zona de mayor desarrollo y evolución del ser humano: la neocorteza (corteza cerebral), donde radica el sistema nervioso somático, encargado del control de los movimientos voluntarios, desde donde nace la señal que termina inervando los músculos voluntarios o esqueléticos; este nivel es también el sitio donde terminan las señales que vienen desde nuestra piel y órganos de los sentidos que nos hacen conscientes de nuestro entorno (toda sensación o estímulo del medio externo). Igualmente, el sistema nervioso central guarda las estructuras que controlan los movimientos involuntarios, el sistema nervioso autónomo, que detecta la sensibilidad y estímulos que se originan del medio interno (estructuras vegetativas o viscerales), y que radica en las regiones subcorticales, desde donde se controlan los órganos que cuentan con tejidos glandulares y músculo liso y cardíaco.

El sistema nervioso periférico consta de 31 pares de nervios espinales (raquídeos) nacientes de la médula espinal y 12 pares de nervios craneales cuyo origen se encuentra en el encéfalo; asimismo, cuenta con los ganglios nerviosos somáticos y autónomos (simpáticos y parasimpáticos). Estos nervios representan los puentes de comunicación entre el medio externo (desde la piel y desde los órganos de los sentidos) y nuestro medio interno (desde los tejidos viscerales o vegetativos) hacia el sistema nervioso central, y desde este al medio externo para el control del movimiento voluntario (desde la corteza donde radica el sistema nervioso somático) y al medio interno para la señal de control de la función visceral (desde las regiones subcorticales del sistema nervioso autónomo).

El sistema nervioso comienza pronto su funcionamiento y controla funciones como la frecuencia cardíaca (cuyas variaciones indican el estado de confort o estrés del feto), reflejos como la deglución (importante porque en caso de estar abolido contribuye a la aparición de polihidramnios), y los movimientos musculares del feto (la movilidad es indispensable para la correcta formación del sistema musculoesquelético).

NEURULACIÓN

La neurulación es un proceso que se inicia con la formación de la placa neural y termina con el cierre del tubo neural. Ocurre entre el final de la tercera y la cuarta semana del desarrollo.

Neuroectodermo y placa neural

La neurulación, que consiste en la formación del tubo neural, marca el inicio del desarrollo del sistema nervioso y comienza en la tercera semana, cuando el ectodermo situado por encima y lateral a la notocorda, en la región del futuro dorso del embrión, se engrosa para transformarse en neuroectodermo y formar la placa neural, de localización craneal al nódulo primitivo. La notocorda produce dos moléculas de señales, la nogina y la cordina, las cuales actúan sobre el ectodermo suprayacente bloqueando a la proteína morfogenética ósea 4 (BMP-4, *bone morphogenetic protein 4*); al quedar bloqueada la BMP-4, el ectodermo de esta región inicia su diferenciación hacia tejido neural. Es por esta acción que a la notocorda se le considera como el inductor primario del sistema nervioso. La placa neural se puede identificar ya desde los 18 ± 1 días y se distingue nítidamente del ectodermo vecino no engrosado que formará epidermis. A medida que crece el embrión, lo hace también la placa neural, y cuando la línea primitiva experimenta involución, la placa se extiende desde la región cefálica, donde es más ancha (futuro encéfalo), hasta la caudal, donde es más angosta (futura médula espinal). A medida que avanza el desarrollo, la placa neural se hunde en la línea media dando lugar a la aparición del surco neural, limitado por los bordes elevados de la placa que se denominan ***pliegues neurales***. En las porciones más elevadas de los pliegues se localiza una población celular que se diferenciará en la cresta neural; las células de la cresta neural son pluripotentes y poseen una gran capacidad para migrar (**Figuras 24-1 y 24-2**) (**Capítulo 9**).

Tubo neural y conducto neural

Hacia los 22 ± 1 días, a nivel de la cuarta somita occipital y primera somita cervical, en la futura región cervical, los pliegues neurales se aproximan uno al otro y se fusionan en la línea media dorsal, apareciendo así el tubo neural formado por una pared, el neuroepitelio, y una cavidad, el conducto neural (luz del tubo neural), futuro sistema ventricular (**Figura 24-3**). El tubo neural, que en un principio es corto, está comunicado por sus extremos con la cavidad amniótica. A los extremos abiertos del tubo se les llama *neuroporo craneal* y *neuroporo caudal*, de acuerdo con la posición que ocupan en las porciones abiertas del tubo neural. Desde la región cervical, el cierre del tubo neural progresa en dirección craneal y caudal, alargándose así la longitud del tubo y alejando los neuroporos uno del otro (**Figura 24-4**). Hacia los días 24-26 se presenta el cierre final del neuroporo craneal y a finales de la cuarta semana del desarrollo, entre los días 26 y 28, se cierra el neuroporo caudal; de esta manera se pierde la conexión entre la cavidad amniótica y la luz del tubo neural. Actualmente se acepta que el cierre del neuroporo craneal ocurre en tres sitios y el del neuroporo caudal en dos, y esto explica los diferentes tipos de anomalías que se observan en los defectos por el cierre anómalo del tubo neural. Con la constitución del tubo neural finaliza la neurulación.

Durante su desarrollo, el tubo neural se separa del ectodermo superficial que formará la epidermis de la espalda y se profundiza. La separación del tubo neural es mediada por moléculas de adhesión celular, del tipo cadherina E, primeras en aparecer, y posteriormente por las cadherinas N, separándose definitivamente el tubo neural y el ectodermo que lo recubre.

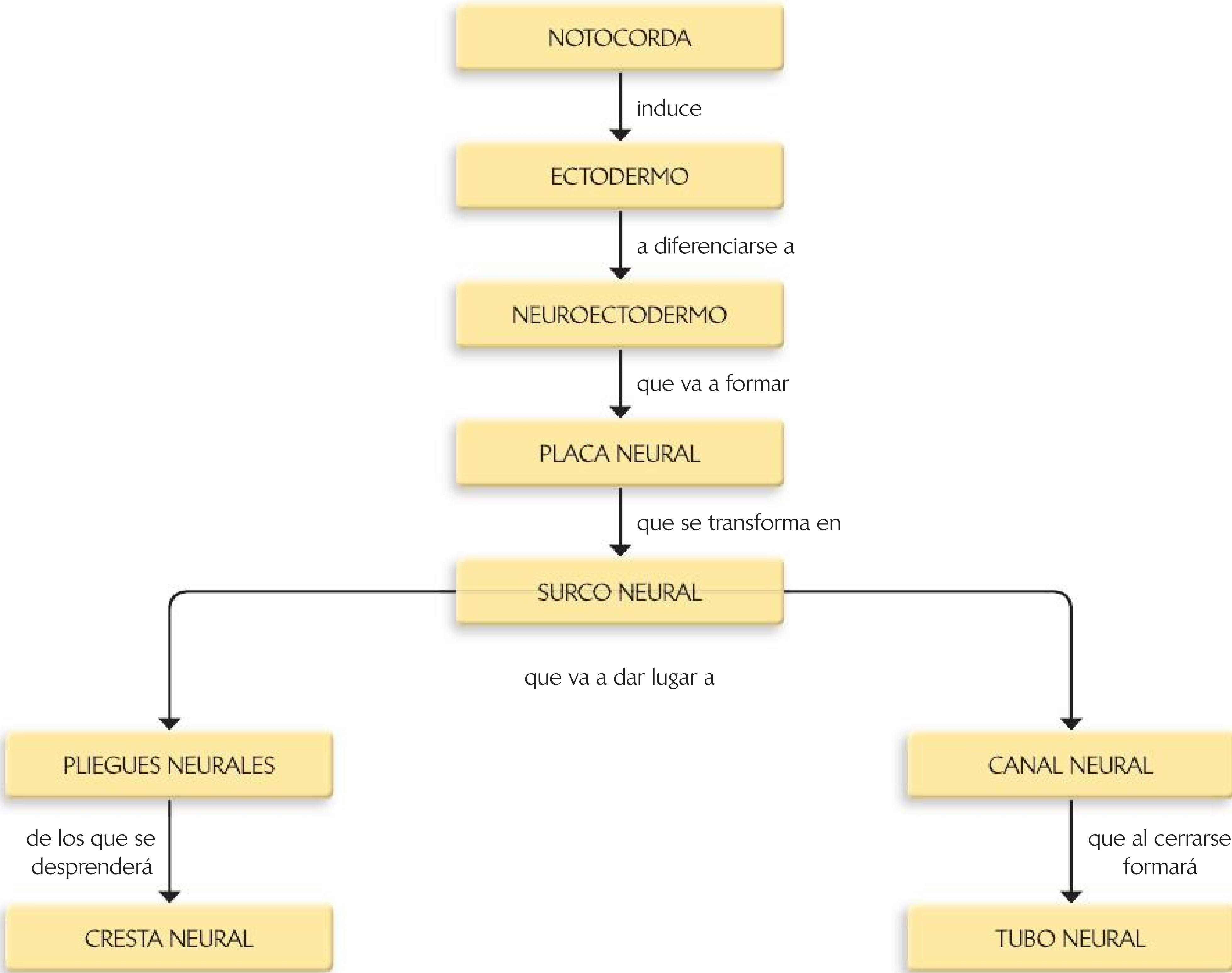


Figura 24-1. Diagrama de flujo que muestra el proceso de neurulación

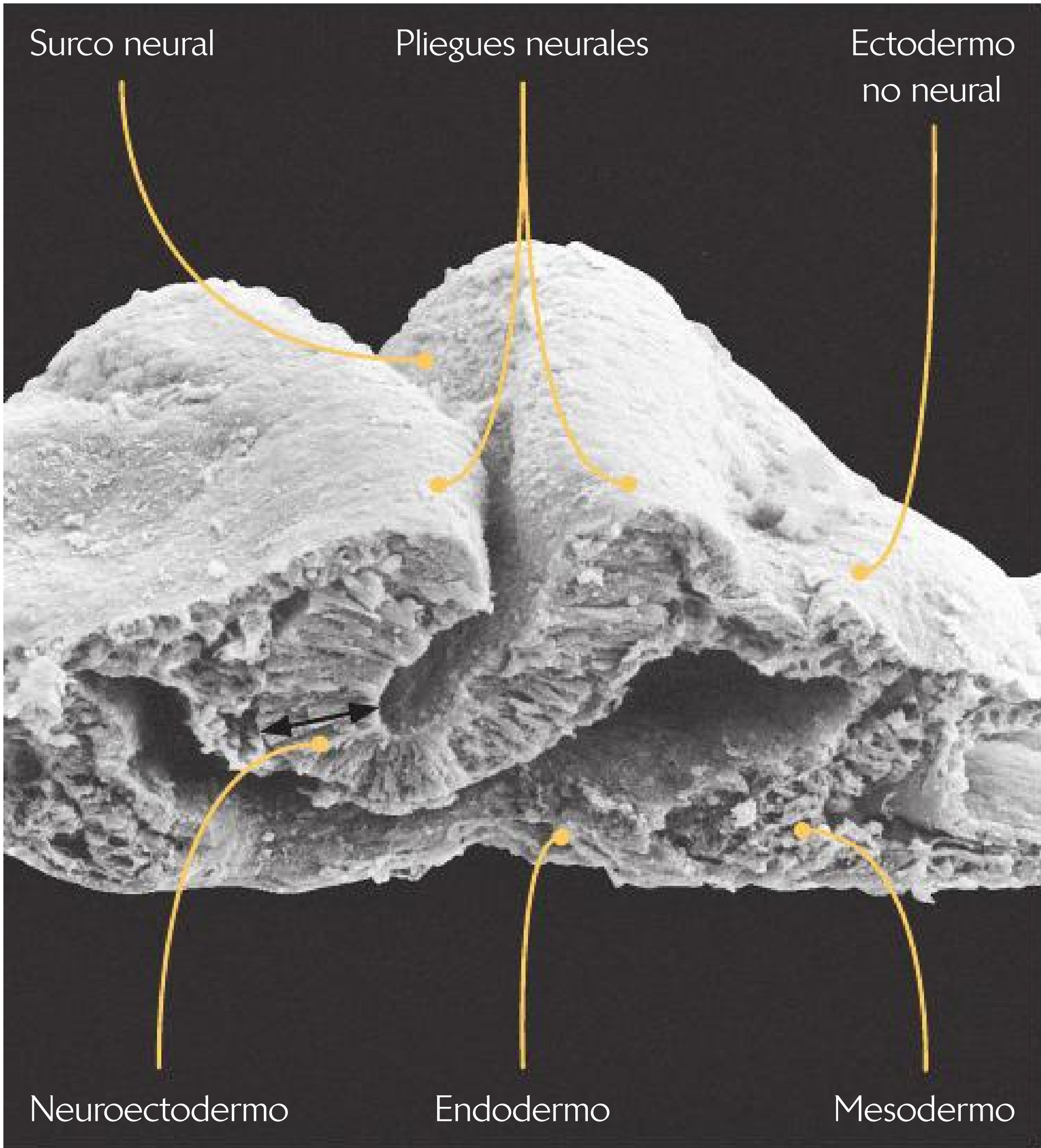


Figura 24-2. Neurulación. Fotomicrografía electrónica de barrido de un corte transversal de un embrión de pollo correspondiente a la tercera semana del embrión humano. Obsérvese la morfología del surco neural y de los pliegues neurales

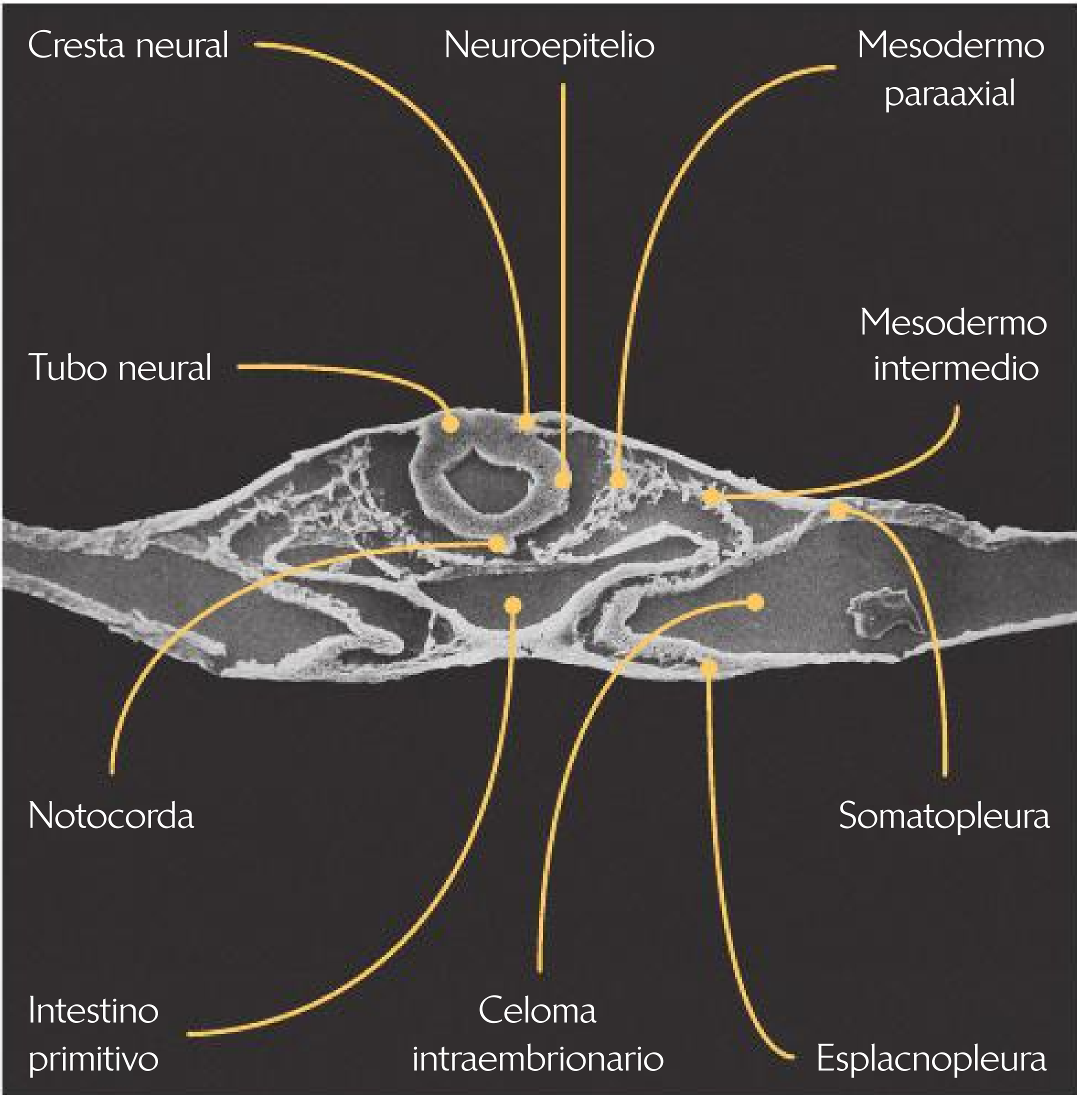


Figura 24-3. Neurulación. Fotomicrografía electrónica de barrido de un corte transversal de un embrión de pollo correspondiente a la cuarta semana del embrión humano. Nótese el tubo neural, la notocorda y las células de la cresta neural. A ambos lados, el mesodermo en sus diferentes porciones (cortesía de la Dra. Concepción Sánchez Gómez, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México)

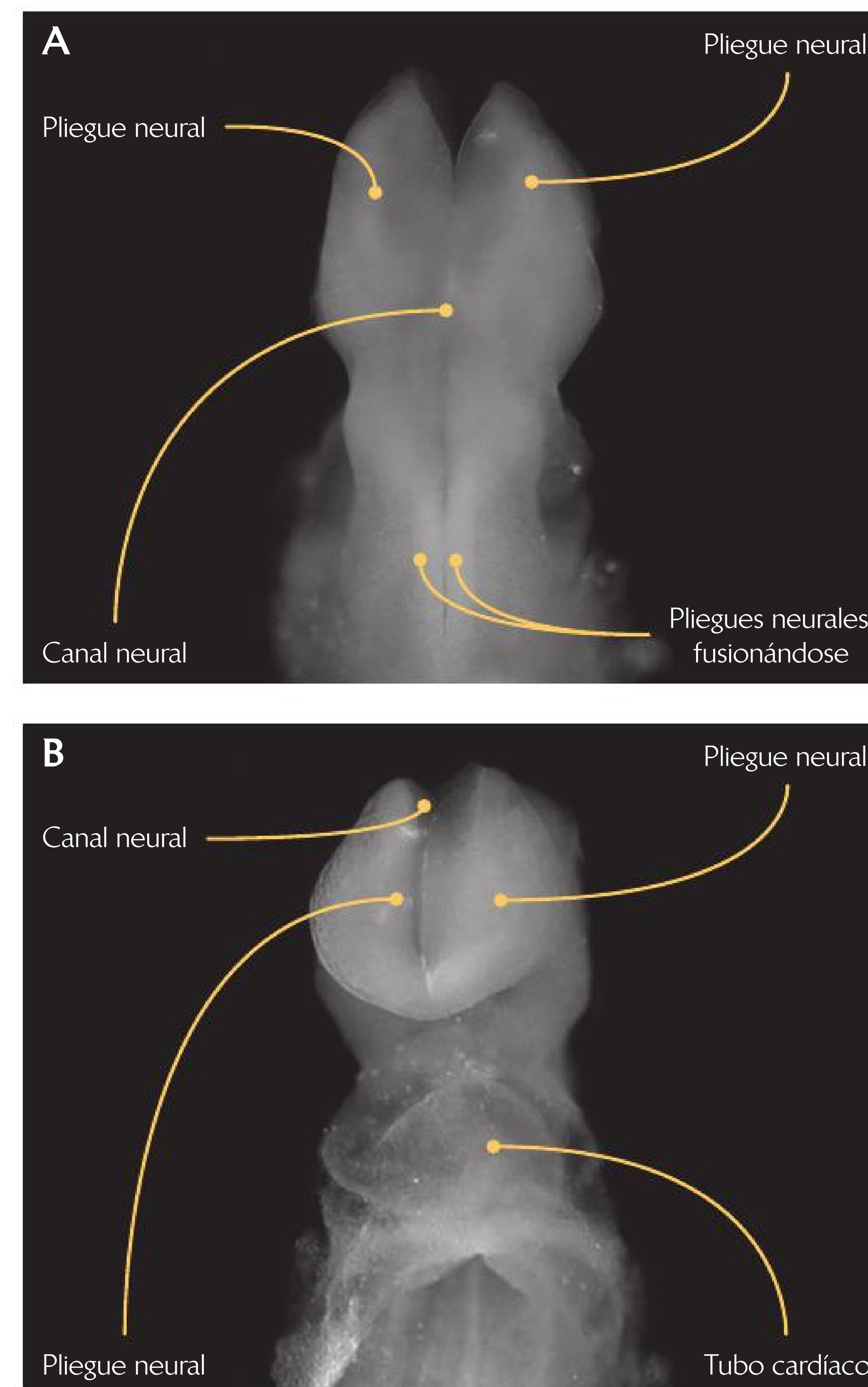


Figura 24-4. Neurulación. Fotomicrografía electrónica de barrido de un embrión de rata de 10 días, correspondiente a la cuarta semana del embrión humano. **A.** Vista dorsal del embrión que muestra el canal neural y los pliegues neurales, estos últimos fusionándose en la parte baja de la imagen. **B.** Vista ventral del mismo embrión; nótese la disposición de los pliegues neurales y del canal neural (cortesía de la Dra. Concepción Sánchez Gómez, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México)

El proceso de formación y cierre del tubo neural es complejo y delicado, requiriendo una total precisión de señales moleculares que lo regulen en el espacio y en el tiempo. Si falla este proceso, da lugar a los defectos de cierre del tubo neural, que además de frecuentes son graves, ya que comprometen la vida y la función del feto y muchos de ellos son incompatibles con la vida extrauterina (**Defectos de cierre del tubo neural**).

Organización primaria del tubo neural

El tubo neural, como ya se mencionó, está formado por una cavidad (luz del tubo neural) y una pared, el neuroepitelio que delimita a la primera. El neuroepitelio es seudoestratificado y se extiende entre la membrana limitante externa y la membrana limitante interna; esta última a su vez rodea la luz del tubo neural. El neuroepitelio tiene una gran actividad mitótica y produce células madre pluripotenciales, que a su vez darán origen a todos los elementos celulares del sistema nervioso central, con excepción de las células de la microglía, que se acepta tienen un origen mesodérmico (**Figura 24-5**).

Las primeras oleadas de células que se originan del neuroepitelio constituyen los neuroblastos, los cuales abandonan el neuroepitelio y se distribuyen externos a él formando una capa que recibe el nombre de ***zona intermedia*** **(también** llamada “capa del manto”); esta dará origen a la denominada *sustancia gris*. **Los neuroblastos son células parcialmente diferenciadas** y han perdido su capacidad para dividirse; emiten prolongaciones dendríticas y axónicas conformando la zona (capa) marginal, futura sustancia blanca; al neuroepitelio original se le conoce ahora como ***zona ventricular*****. Esta** distribución zonal del sistema nervioso central se mantiene en toda la extensión del tubo neural (**Figura 24-6**).

! DEFECTOS DE CIERRE DEL TUBO NEURAL

Los defectos de cierre del tubo neural son aquellos secundarios a una alteración de la neurulación generada por anomalías de la fusión de los pliegues neurales durante la formación del tubo neural o por falta de separación del tubo neural de la epidermis, por una formación anómala o ausente de las estructuras que lo cubren y protegen, como meninges, arcos neurales, músculos y piel. Los más frecuentes son la anencefalia y la espina bífida (se describen más adelante), y entre los más raros está el encefalocele. La incidencia aproximada de los defectos de cierre del tubo neural a nivel mundial es de 1 por cada 10 000 recién nacidos vivos; la frecuencia aumenta notablemente en lugares como China y México, con informes de 20-30 casos por cada 10 000. Se considera que su etiología es multifactorial, y se incluye una predisposición genética, factores ambientales y la ingesta insuficiente o deficiente de ácido fólico (donde se ha observado la disminución en la mitosis del tubo neural durante la neurulación). La ingesta diaria de ácido fólico disminuye la incidencia de estos defectos hasta en un 80%.

HISTOGÉNESIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La mayoría de las células del sistema nervioso se originan a partir de células madre pluripotenciales situadas en el neuroepitelio del tubo neural. La excepción son las células de la microglía, cuyo origen es a partir del mesodermo.

En el neuroepitelio se localizan células madre nerviosas capaces de formar los diversos tipos celulares que se encuentran en el sistema nervioso central. Estas células madre pluripotenciales expresan una proteína de filamentos, la nestina, y experimentan múltiples mitosis aumentando así su número. El siguiente paso es cuando ellas dan origen a células madre

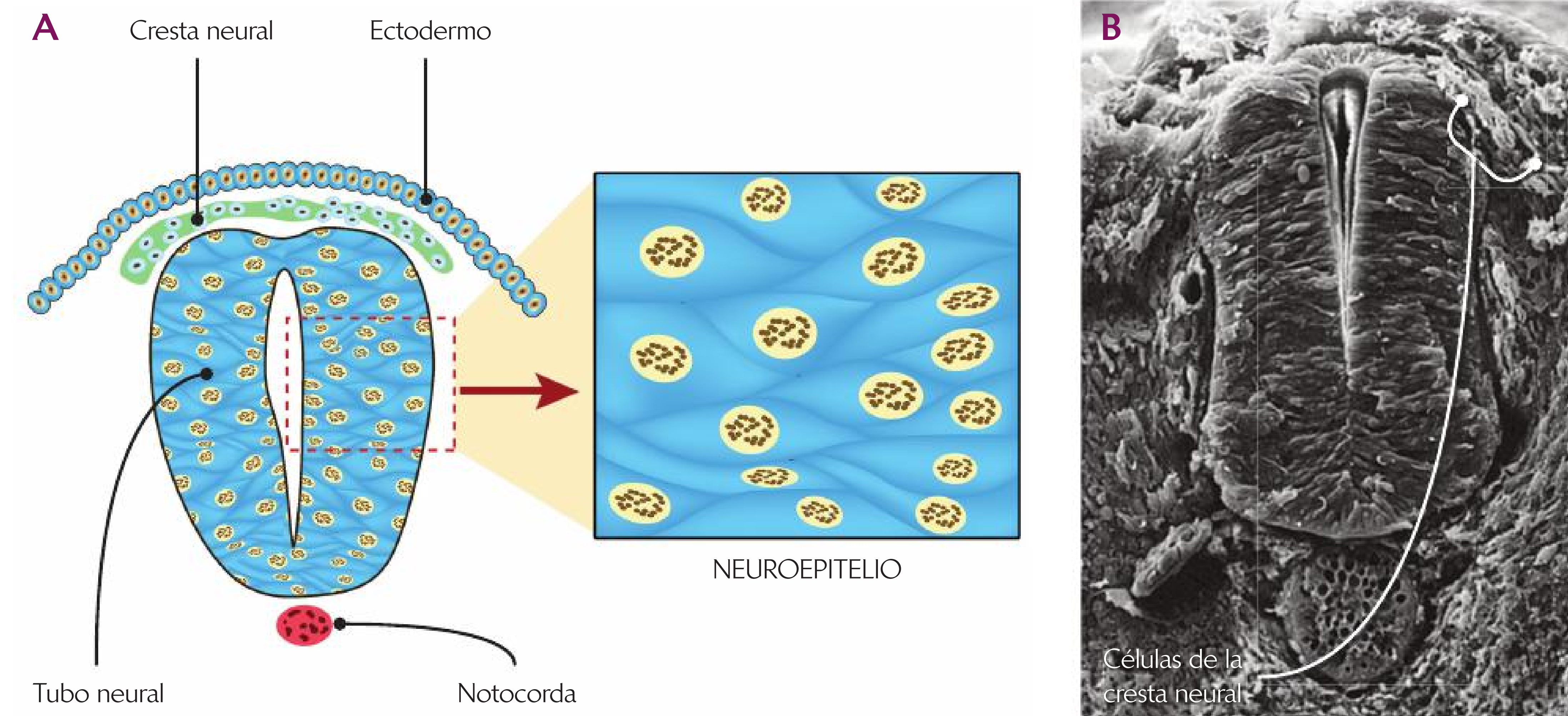


Figura 24-5. Neuroepitelio. **A.** Esquema del tubo neural cortado transversalmente que muestra el neuroepitelio. **B.** Fotomicrografía electrónica de barrido de un corte transversal del tubo neural en embrión de pollo. Obsérvese la morfología del neuroepitelio en el tubo neural y de la notocorda; se aprecian ya algunas células de la cresta neural que se han desprendido de la región dorsolateral del tubo neural

bipotenciales que seguirán la línea de diferenciación neuronal o glial.

Las primeras en diferenciarse son las de la línea neuronal. Estas células expresan proteína de neurofilamentos y se transforman en neuroblastos, células que, como ya se señaló, han perdido la capacidad para dividirse. Los neuroblastos emiten prolongaciones celulares y primariamente son neuroblastos bipolares; dichas prolongaciones tienen contacto con la membrana limitante tanto interna como externa. Posteriormente pierden una de sus prolongaciones dando lugar a un estadio intermedio: el de neuroblastos unipolares; el siguiente y último paso es cuando se transforman en neuroblastos multipolares (neuronas), emitiendo prolongaciones dendríticas y axónicas para establecer contacto (sinapsis) con otras neuronas (**Figura 24-7**).

El otro camino que toman las células madre bipotenciales es cuando expresan proteína ácida gliofibrilar para dar lugar a las células de la línea glial. Estas células aún tienen varias divisiones mitóticas, al cabo de las cuales pueden tomar tres líneas principales de diferenciación: 1) las células precursoras de los astrocitos tipo II y los oligodendrocitos, 2) las células precursoras de los astrocitos tipo I y 3) las células precursoras de la glía radial. Algunas de las células precursoras de la glía radial se diferencian a su vez en células ependimarias, que limitan la luz del tubo neural, y algunos autores también consideran que pueden dar origen a astrocitos tipo I (**Figura 24-7**).

Existe otra población celular dentro del sistema nervioso central, las células de la microglía, cuya función es actuar como macrófagos y que no tienen origen en el neuroepitelio sino que provienen del mesodermo, cuando penetran los vasos sanguíneos al tubo neural; ellas representan monocitos modificados. Las células de la microglía solo se identifican una vez que se ha establecido la irrigación del sistema nervioso central.

CRESTA NEURAL

La cresta neural se desprende del tubo neural a nivel de sus pliegues neurales, y sus células se transforman en mesenquimatosas y migran para originar o contribuir en el desarrollo no solo de estructuras del sistema nervioso sino también de muchos otros órganos, tales como el corazón, la epidermis, la médula suprarrenal, las glándulas del cuello, entre otros.

La cresta neural es una subpoblación de células que se localizan entre el ectodermo no neural y la porción más elevada

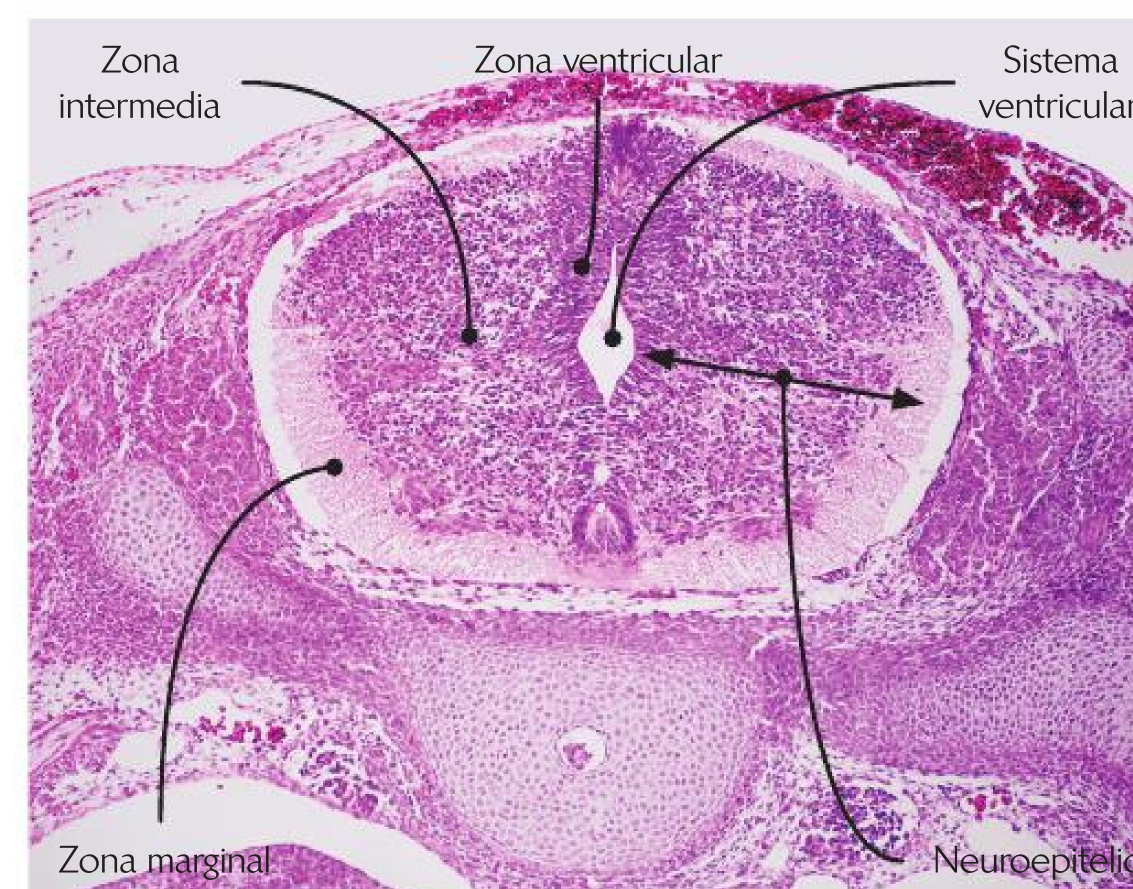


Figura 24-6. Neuroepitelio. Corte transversal de un embrión de pollo. Se observa la constitución que muestra el tubo neural. En la zona ventricular se llevan a cabo las divisiones celulares; posteriormente, las células migran para formar la zona intermedia (futura sustancia gris); a la vez, sus prolongaciones se acomodan en la periferia para dar lugar a la zona marginal (futura sustancia blanca), en la que también se encuentran oligodendrocitos y astrocitos. Hematoxilina y eosina

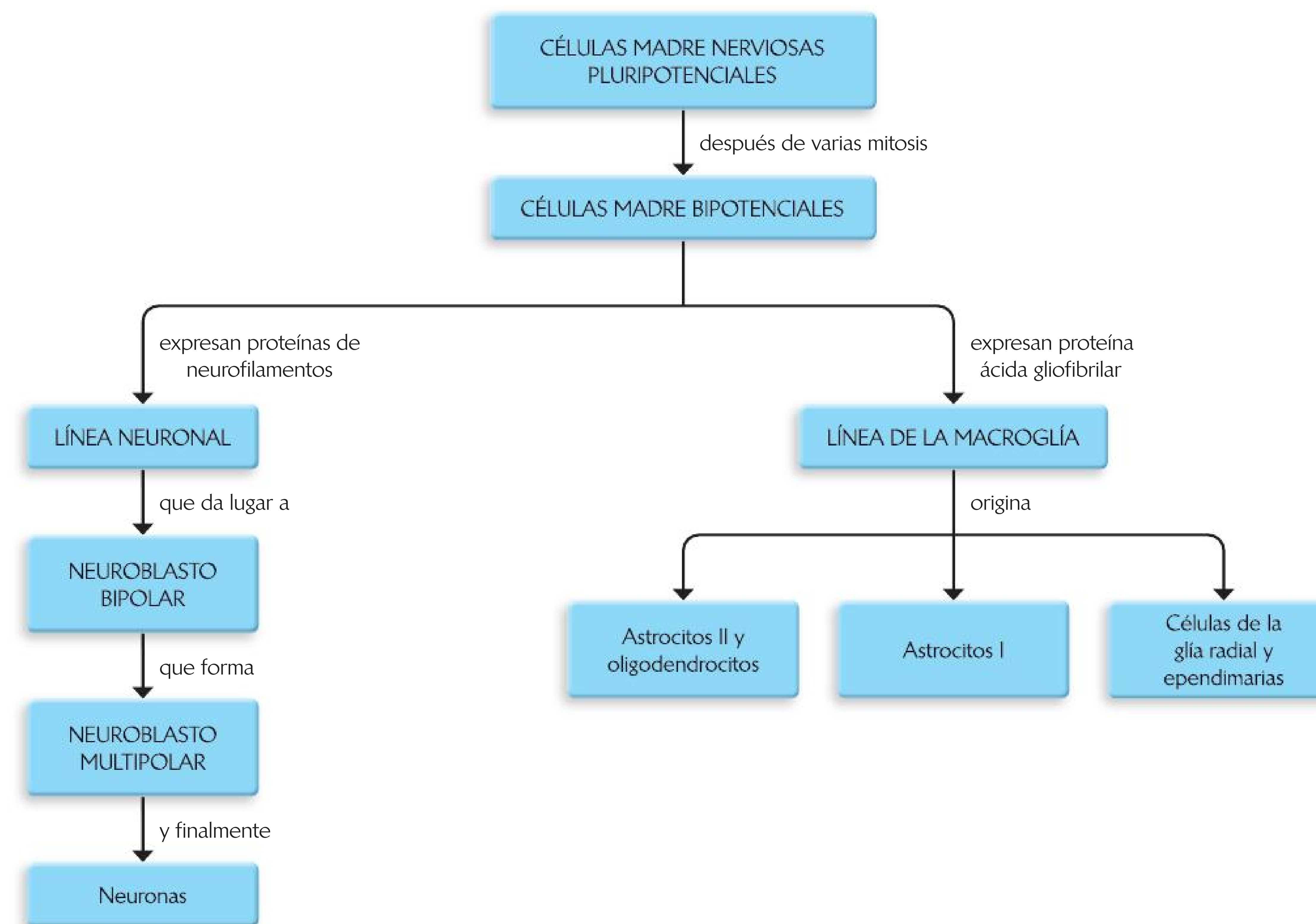


Figura 24-7. Diagrama de flujo de la histogénesis del neuroepitelio

(cresta) de los pliegues neurales. Se extiende desde la región prosencefálica hasta la caudal. La cresta neural se desprende del neuroepitelio bien antes de la fusión de los pliegues, como ocurre en la región cefálica o después de que se ha formado el tubo neural, como en el caso de la médula espinal (**Figuras 24-2 y 24-5**). **Estas células que se especifican desde la gastrulación requieren para ello de** ***PAX-7*****; una vez que se han determinado,** expresan los factores de transcripción ***snail-1*** y ***snail-2*** (anteriormente llamado ***slug***), lo que las diferencia de las otras células neuroepiteliales. Las concentraciones de BMP también ejercen su función en su determinación como cresta neural, ya que las cantidades elevadas de BMP mantienen al ectodermo como ectodermo superficial, los valores bajos permiten que se determine a neuroectodermo y se necesitan cantidades intermedias para las células de la cresta neural; las diferencias en las concentraciones de BMP son determinadas por otras moléculas como *Sonic Hedgehog* (SHH), **que al expresarse inhiben a las** BMP. Las células de la cresta neural experimentan una transformación epiteliomesenquimatosa y pierden sus moléculas de adhesión celular, lo que les confiere la capacidad para migrar y originar una gran cantidad de derivados que van desde óseos, cartilaginosos, melanocíticos, cardiovasculares, suprarrenales y dentales, entre otros, hasta nerviosos, como los ganglios raquídeos y las neuronas simpáticas y parasimpáticas. Por toda esta amplia variedad de tejidos a los que puede dar origen, algunos autores han denominado a la cresta neural como la "cuarta hoja germinativa" (**Cuadro 24-1**). **El desprendimiento** y migración de las células de la cresta neural ocurren en sentido craneocaudal. Las células de la cresta neural migran preferentemente en sustratos con fibronectina, laminina y colágeno tipo IV; los sustratos con proteoglucanos ricos en sulfato de condroitina no son buenos para la migración de estas células.

La potencialidad de la cresta neural para formar tan diversos derivados reside por un lado en su propia programación y, por otro, en los estímulos con los que interactúa en el medio ambiente. Se acepta sin embargo que, entre más temprano migre, mayor será su capacidad para originar más tipos celulares diferentes, mientras que las últimas en migrar mostrarán una capacidad disminuida. Debido a la gran variedad de tejidos en los que participa, las anomalías de la cresta neural producen también una amplia variedad de padecimientos conocidos como *neurocristopatías* (**Neurocristopatías**). **La cresta neural se puede dividir en** craneal, circunfaríngea (vagal y cardíaca) y troncal.

Cresta neural craneal. Se extiende desde el prosencéfalo posterior hasta el rombencéfalo anterior (primeras rombómeras). Las estructuras a las que da origen son: ganglios del III, V, VII, IX y X pares craneales, músculos del iris y ciliares y epitelio posterior de la córnea. Una contribución muy importante de la cresta neural craneal es como fuente del mesénquima cefálico, el cual forma elementos óseos y cartilaginosos craneales que han permitido la evolución de la cabeza de los vertebrados. No menos importante es la colonización que estas células hacen de

Cuadro 24-1. Tejidos en los que participa la cresta neural

Cresta	Tejidos
Cresta neural craneal	• Ganglios sensitivos y parasimpáticos • Células de Schwann • Leptomeninges • Melanocitos • Cuerpo carotídeo • Células parafoliculares de la tiroides • Huesos de la cara • Dermis • Córnea • Odontoblastos • Tejido conjuntivo de timo, tiroides, paratiroides, glándulas salivales y lacrimales • Músculo liso del cuerpo ciliar, de la dermis y vascular • Corazón
Cresta neural troncal	• Ganglios raquídeos • Ganglios parasimpáticos y simpáticos • Células de Schwann • Melanocitos • Médula suprarrenal • Células neurosecretoras de pulmón y corazón

los arcos faríngeos, donde originan su mesénquima, cuya contribución al desarrollo de la cabeza y el cuello ya ha sido explicada en el **Capítulo 16** (**Figura 24-8**).

Cresta neural circunfaríngea. Comprende a la población que se desprende desde el rombencéfalo posterior hasta la somita 7. De ellas, la cardíaca lo hace desde el rombencéfalo hasta la somita 5, y la vagal desde las somitas 1 a 7. Estas células migran desde el neuroepitelio y se desplazan por niveles caudales al VI arco faríngeo para alcanzar su situación definitiva.

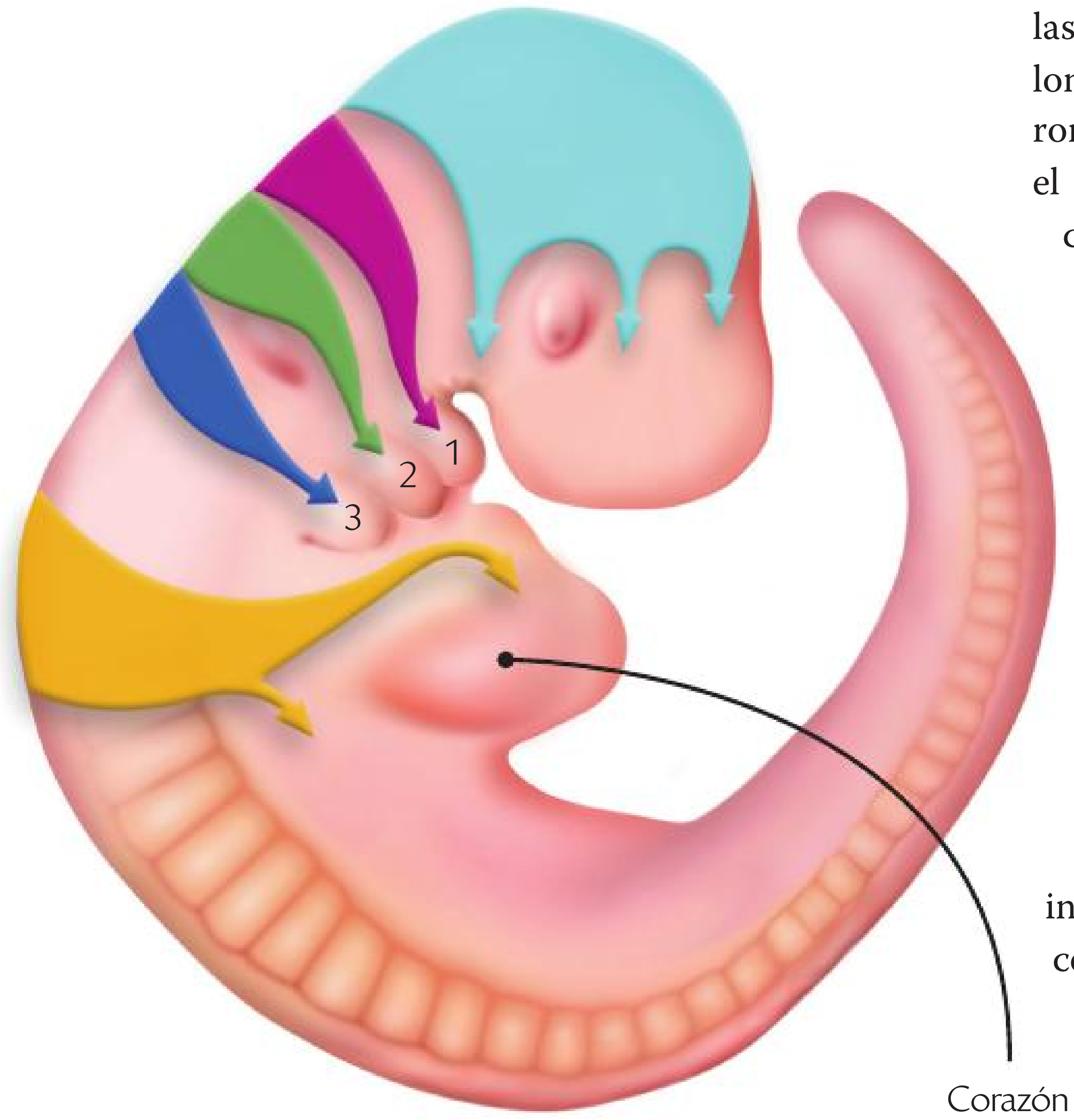


Figura 24-8. Cresta neural craneal. Territorio de migración de las células de la cresta neural hacia la región cefálica y hacia los arcos faríngeos

Las células de la cresta neural cardíaca colonizan el corazón y los arcos aórticos en desarrollo. En el corazón contribuyen a formar el tabique aortopulmonar (troncoconal), las válvulas semilunares, el tabique interventricular y las paredes de la porción proximal de las arterias coronarias principales (**Figura 24-8**). **También participan en el desarrollo del tejido** conjuntivo que acompaña y rodea los músculos intrínseos de la lengua y origina también las células de Schwann de algunos pares craneales.

Las células de la cresta vagal migran más distalmente que las de la cresta cardíaca; se introducen en el mesénquima y colonizan las paredes del intestino primitivo formando las neuronas del sistema nervioso entérico, que se extienden desde el esófago hasta el recto. Las células de la cresta vagal, junto con las de la cresta craneal, contribuyen a la formación del timo, de las paratiroides y de las células parafoliculares de la glándula tiroides.

Cresta neural troncal. Se encuentra desde la somita 6 hasta la región caudal. La población celular de la cresta troncal sigue varios caminos de migración, y aunque sus derivados son numerosos, no se comparan con la diversidad de aquellos que se observan en la cresta neural craneal. Algunas de las células migran ventralmente y dan origen a ganglios raquídeos, a las cadenas ganglionares simpáticas y parasimpáticas del sistema nervioso autónomo y a la médula suprarrenal. Las últimas células troncales en migrar lo hacen ventrolateralmente y se incorporan a la piel como melanocitos. En la formación de las células de Schwann, células gliales de los ganglios periféricos, leptomeninges y ganglios entéricos, participan la cresta troncal y la craneal (**Figura 24-9**).

Una vez que se ha leído esta pequeña información sobre la cresta neural, se puede entender el gran alcance de las neurocristopatías y el enorme interés que tienen

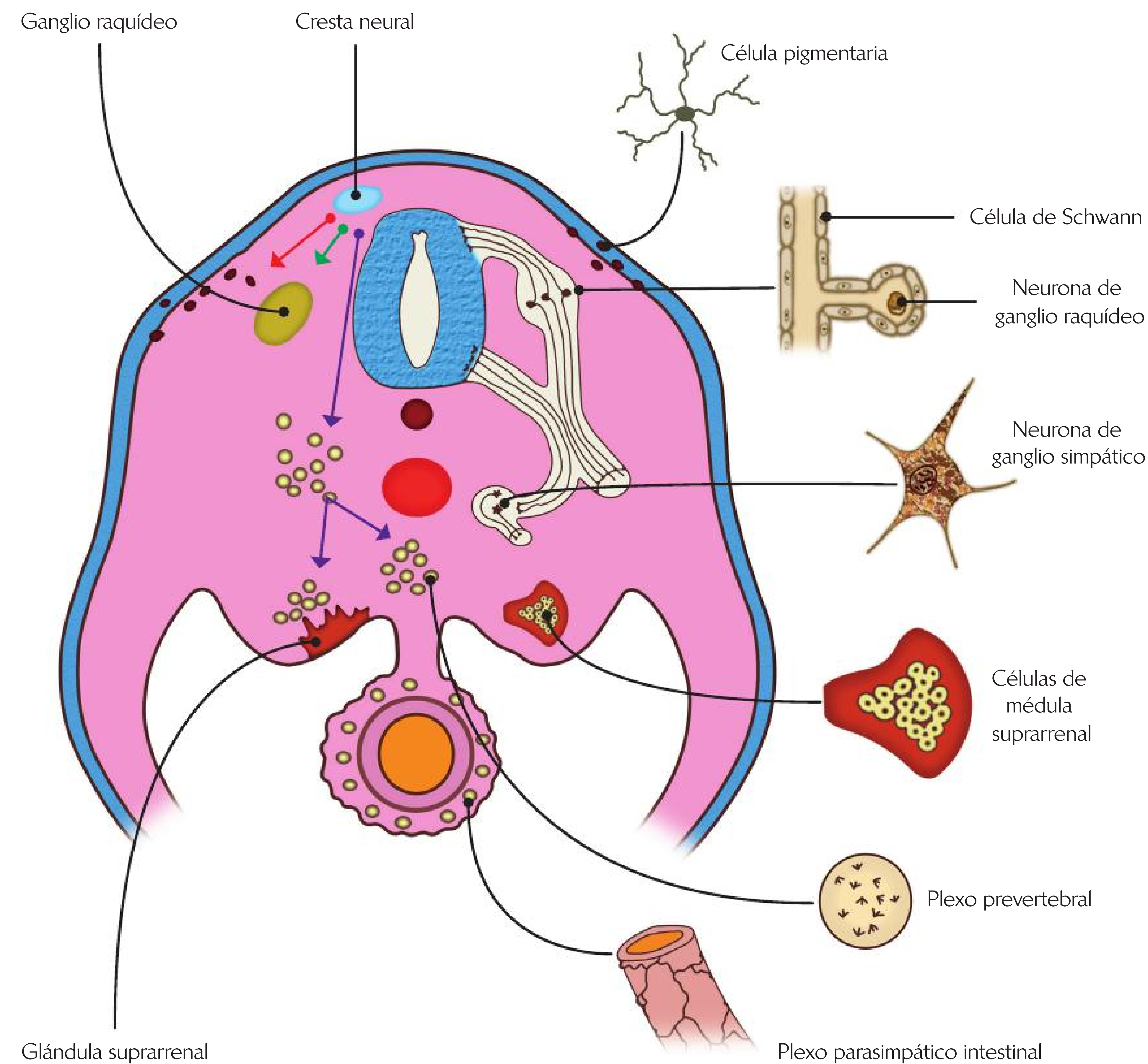


Figura 24-9. Cresta neural troncal. Vías principales de migración que siguen las células de la cresta neural troncal para formar diversos tejidos

como campo de investigación, no solo para resolver problemas de salud, sino como un modelo de experimentación para entender las interacciones que permiten a estas células pluripotenciales seguir tan diversos caminos de diferenciación.

! NEUROCRISTOPATÍAS

Debido a la gran cantidad de derivados tan diversos, las neurocristopatías presentan un gran número de signos y síntomas aparentemente sin relación entre sí.

Megacolon agangliónico congénito (enfermedad de Hirschsprung)

Su frecuencia es de 1 por cada 5 000 recién nacidos vivos y la proporción hombres:mujeres puede ser de 4:1. Se origina por un defecto en la migración de las células de la cresta neural troncal que se traduce en una ausencia total de ganglios mioentéricos y submucosos (regiones agangliónicas), lo que causa una obstrucción intestinal parcial o total. Los segmentos más afectados son el colon sigmoide y el recto, y se caracterizan por no presentar peristaltismo. Las porciones ganglionares del colon proximales a la zona agangliónica muestran paredes engrosadas por hipertrofia muscular al tratar de empujar el bolo fecal (**Figura 20-17**). El tratamiento consiste en resecar la porción afectada y aproximar las partes restantes.

Secuencia velocardiofacial (síndrome de DiGeorge)

En esta entidad, la migración inadecuada involucra a la cresta neural craneal y circunfaríngea. Se asocia con una microdeleción 22q11.2. Entre los defectos que presentan estos pacientes se encuentran a nivel craneofacial: micrognatia, pabellones auriculares de implantación baja, paladar hendido e hipertelorismo; del aparato faríngeo: ausencia total o parcial de los derivados de la tercera bolsa faríngea (paratiroides superiores y timo) y de la cuarta bolsa (paratiroides inferiores), así como defectos cardíacos del tipo tronco arterioso persistente (**Figura 14-12**).

Asociación CHARGE

Se relaciona con defectos de la cresta neural craneal y troncal. La asociación CHARGE involucra a varios de sus componentes; el nombre resulta de un acrónimo de los defectos que en ella se observan: coloboma ocular "C", defectos cardíacos "H" (de *heart*), atresia de las coanas "A", retraso en el crecimiento y desarrollo "R", defectos genitales y urinarios "G" y defectos en el oído "E" (de *ear*).

Síndrome de Waardenburg

Se asocia con defectos de la cresta neural craneal y troncal. Existen cuatro tipos de este síndrome y los más frecuentes son los tipos I y II. Se caracteriza por defectos de pigmentación como heterocromía del iris y la presencia de un mechón de pelo blanco en la región frontal, además de sordera congénita, paladar hendido e hipertelorismo.

Neurofibromatosis (enfermedad de von Recklinghausen)

Su frecuencia es de 1 por cada 3000 nacidos vivos. En la neurofibromatosis tipo 1, el padecimiento genético se debe a una mutación del gen *NF1* (neurofibromina). Los pacientes presentan defectos en la pigmentación, las típicas "manchas café con leche", y múltiples tumores, los neurofibromas. Los tumores contienen varios tipos celulares, entre ellos: células de Schwann, neuronas, fibroblastos y células cebadas.

Neuropatía hereditaria Charcot-Marie-Tooth (CMT)

Es una polineuropatía desmielinizante crónica (sensitiva y motora). Existen cuatro variedades de la neuropatía hereditaria: CMT1 y CMT2 son autosómicas dominantes, CMT4 es autosómica recesiva y CMTX está ligada al cromosoma X (10-20% de estas neuropatías). Se presenta en las primeras dos décadas de la vida con debilidad distal progresiva y pérdida sensitiva. Las biopsias muestran una pérdida de fibras mielinizadas, signos de desmielinización y remielinización y estructuras concéntricas laminares ("bulbos de cebolla"), formadas por las células de Schwann.

Displasia frontonasal

Es una variedad de defectos producidos por la formación inadecuada de tejido en la prominencia facial frontonasal, la cual es colonizada por células de la cresta neural telencefálica y mesencefálica. Se caracteriza por hipertelorismo, puente nasal ancho, muesca en la punta de la nariz o narinas divididas y déficit en la línea media del hueso frontal.

Otras neurocristopatías incluyen el feocromocitoma, un tumor de las glándulas suprarrenales (cresta neural troncal), y el albinismo o falta de pigmentación por defecto metabólico en los melanocitos.

VESÍCULAS CEREBRALES

En la cuarta semana, el tubo neural da lugar a la formación de las vesículas cerebrales primarias: prosencéfalo, mesencéfalo y rombencéfalo. Durante la quinta semana, estas vesículas a su vez se dividen y forman las vesículas cerebrales secundarias: telencéfalo, diencéfalo, mesencéfalo, metencéfalo y mielencéfalo.

Una vez que ha concluido la neurulación, el tubo neural se establece como el tubo encefalomedular. El extremo craneal es más ancho que el caudal, y a la cuarta semana presenta tres dilataciones, las llamadas ***vesículas encefálicas primarias***. La más rostral de estas vesículas se denomina ***prosencéfalo*** (cerebro anterior), que se continúa caudalmente con el mesencéfalo (cerebro medio) y la última de las vesículas primarias es el rombencéfalo (cerebro posterior); esta última a su vez se continúa con la porción más estrecha y uniforme del tubo que originará la médula espinal (**Figura 24-10A**). En el rombencéfalo embrionario se distinguen subdivisiones sutiles, los rombómeros, visibles entre la cuarta y quinta semana (**Figura 24-11**). La formación de las vesículas cerebrales primarias y la flexión cefálica del embrión dan lugar a dos acodaduras o flexiones en su superficie ventral: la acodadura cefálica o mesencefálica (a nivel del mesencéfalo) y la acodadura cervical (en la unión del rombencéfalo con la médula espinal).

Durante la quinta semana, las vesículas cerebrales primarias dan lugar a las vesículas cerebrales secundarias. Del prosencéfalo se forman el telencéfalo y el diencéfalo; el mesencéfalo no se subdivide y permanece como tal, mientras que del rombencéfalo provienen el metencéfalo y el mielencéfalo. Entre el metencéfalo y el mielencéfalo se forma una nueva acodadura en su superficie dorsal, la acodadura pontina o protuberancial. El telencéfalo a su vez se dividirá en dos porciones, las vesículas telencefálicas (futuros hemisferios del encéfalo), unidas en su cara dorsal por la lámina terminal (**Figs. 24-10B, 24-12 y 24-13**).

De la pared (neuroepitelio) del telencéfalo surgirán los hemisferios encefálicos (cerebrales); del diencéfalo se formarán el epitálamo, tálamo, hipotálamo e infundíbulo; el mesencéfalo dará lugar al cerebro medio; el metencéfalo dará origen al puente (protuberancia) y al cerebelo; y del mielencéfalo derivará el bulbo raquídeo (**Cuadro 24-2**).

Sistema ventricular y líquido cefalorraquídeo (cerebroespinal)

El sistema ventricular representa la luz (cavidad) del tubo neural y por él circula el líquido cefalorraquídeo, que también baña externamente al sistema nervioso central. La luz del tubo neural es continua a lo largo de todos sus segmentos y recibe diferentes nombres dependiendo de su localización a nivel de las vesículas encefálicas o de la médula espinal. Así, las cavidades de los

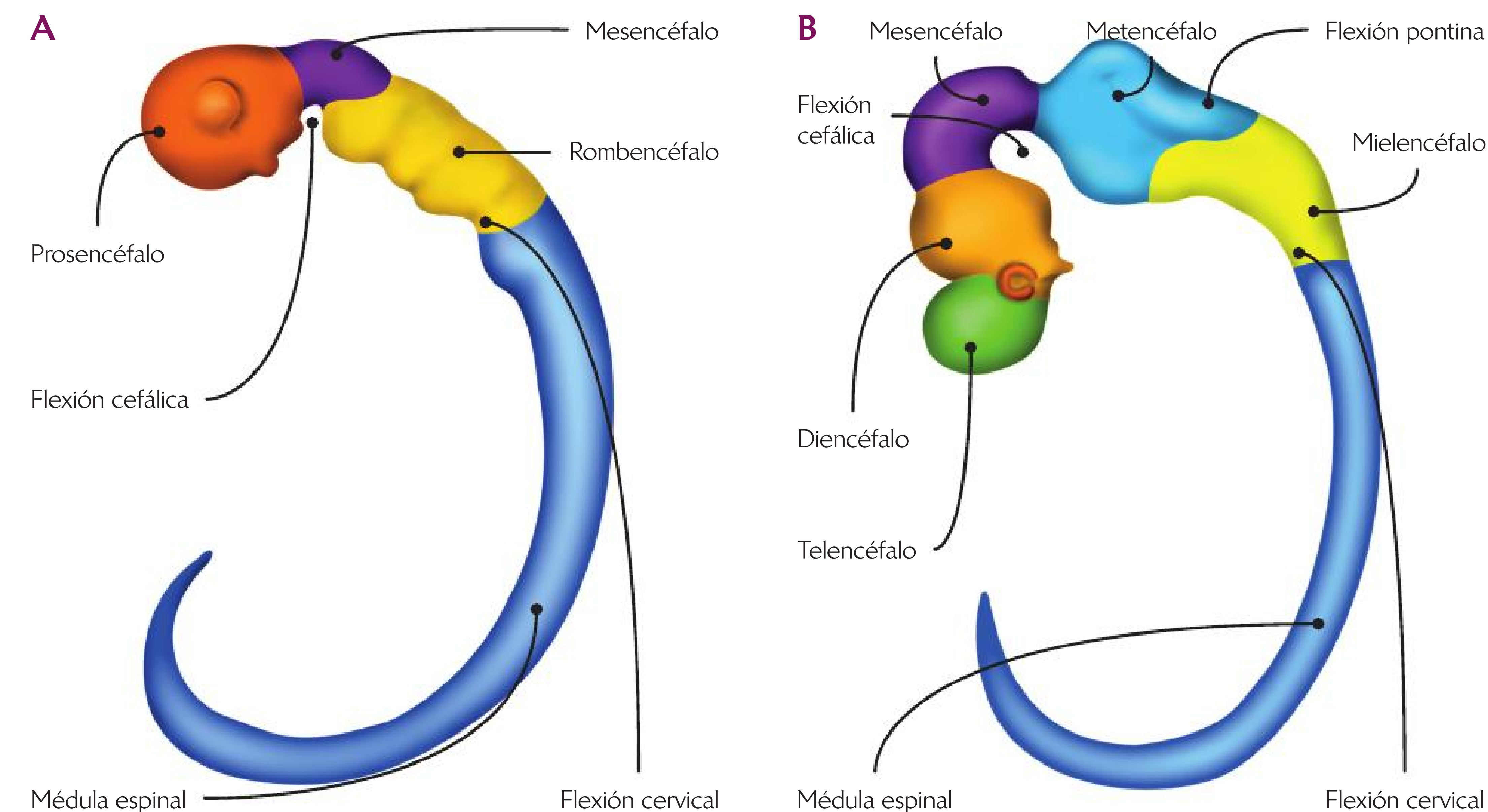


Figura 24-10. Formación de las vesículas cerebrales en una vista sagital izquierda. **A.** Tubo neural del principio de la quinta semana que muestra las vesículas cerebrales primarias. **B.** Tubo neural del final de la quinta semana que exhibe las vesículas cerebrales secundarias

hemisferios cerebrales que se formaron de las vesículas telencefálicas constituyen los ventrículos laterales (I y II), que a través de los agujeros interventriculares (de Monro) se comunican con la cavidad del diencéfalo conocida como ***tercer ventrículo***; desde ahí, el líquido cefalorraquídeo pasa a través del acueducto cerebral (de Silvio), que es la cavidad del mesencéfalo, llegando al cuarto ventrículo, nombre que recibe la luz del tubo neural a nivel del metencéfalo y mielencéfalo. La continuación de la cavidad a nivel de la médula espinal se denomina ***conducto ependimario***. Con el crecimiento de los hemisferios cerebrales y la formación de los lóbulos, se modifica también la forma de los ventrículos laterales, apareciendo así las astas anteriores, inferiores y posteriores en el interior de los lóbulos frontales, temporales y occipitales, respectivamente (**Figura 24-14**).

Los sitios de producción del líquido cefalorraquídeo son básicamente los plexos coroideos, que recuerdan la forma de penachos; son estructuras constituidas por invaginaciones de mesénquima formador de vasos sanguíneos que empujan la tela coroidea. Los plexos se localizan en el suelo (fisura coroidea) de los ventrículos laterales y en el techo del tercer y cuarto ventrículo. El acueducto cerebral y el conducto ependimario normalmente carecen de plexos coroideos. La función del líquido cefalorraquídeo es proteger el sistema nervioso central, ya que este prácticamente “flota” en él. Su volumen es de aproximadamente 150 mL y su producción es de 500 mL en 24 h, por lo que se recambia varias veces al día. El líquido cefalorraquídeo abandona el sistema ventricular a nivel del cuarto ventrículo, en cuyo techo se localizan tres orificios: uno central, la apertura mediana (agujero de Magendie), y dos laterales (agujeros de Luschka); a través de ellos drena hacia las vellosidades aracnoideas (de Pacchioni), donde es reabsorbido y se incorpora a la circulación venosa general del cuerpo.

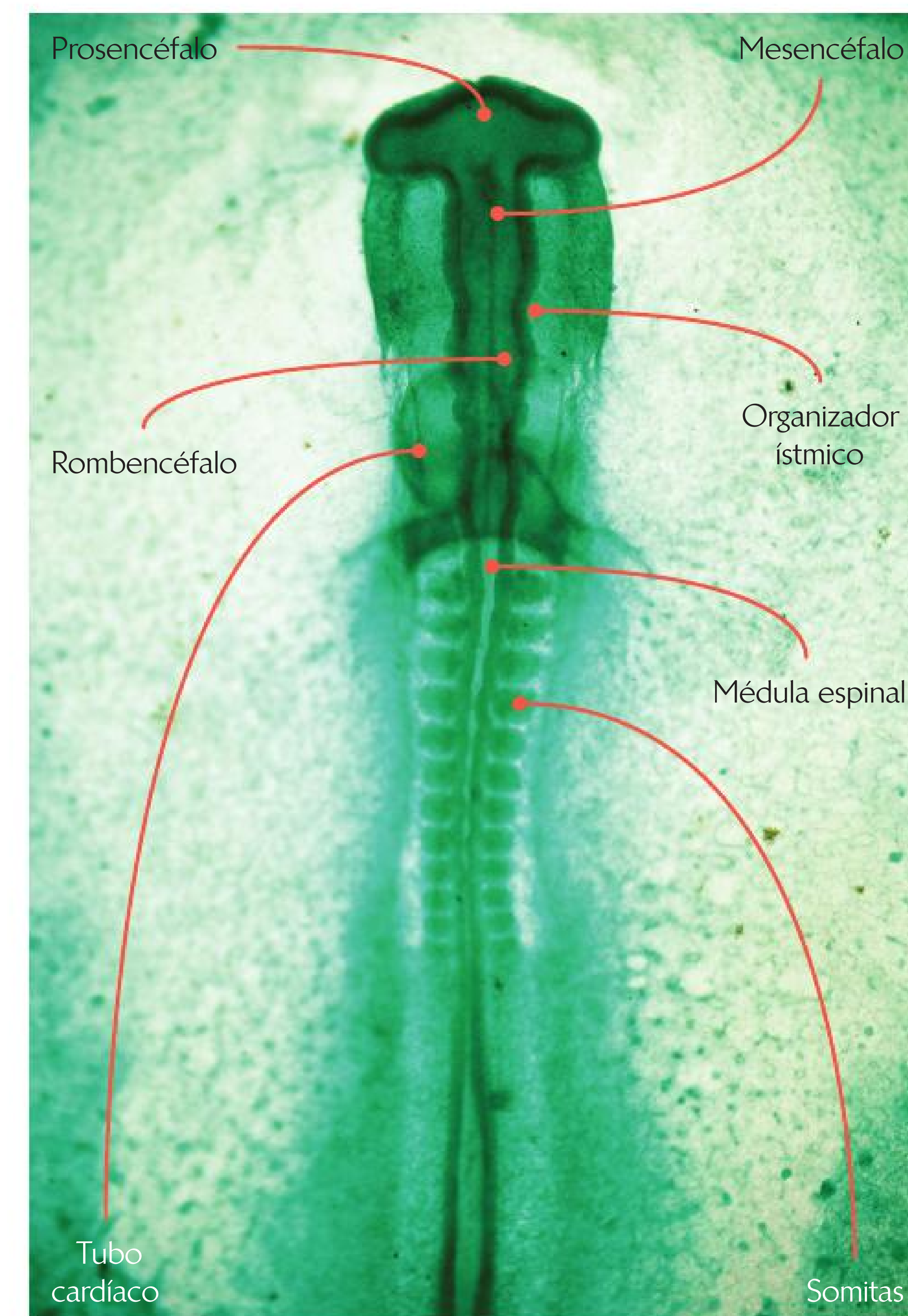


Figura 24-11. Vesículas cerebrales primarias en un montaje en bloque de un embrión de pollo de 29 h; vista ventral. Se observan las vesículas encefálicas primarias y el organizador ístmico. Montaje en bloque teñido con verde luz

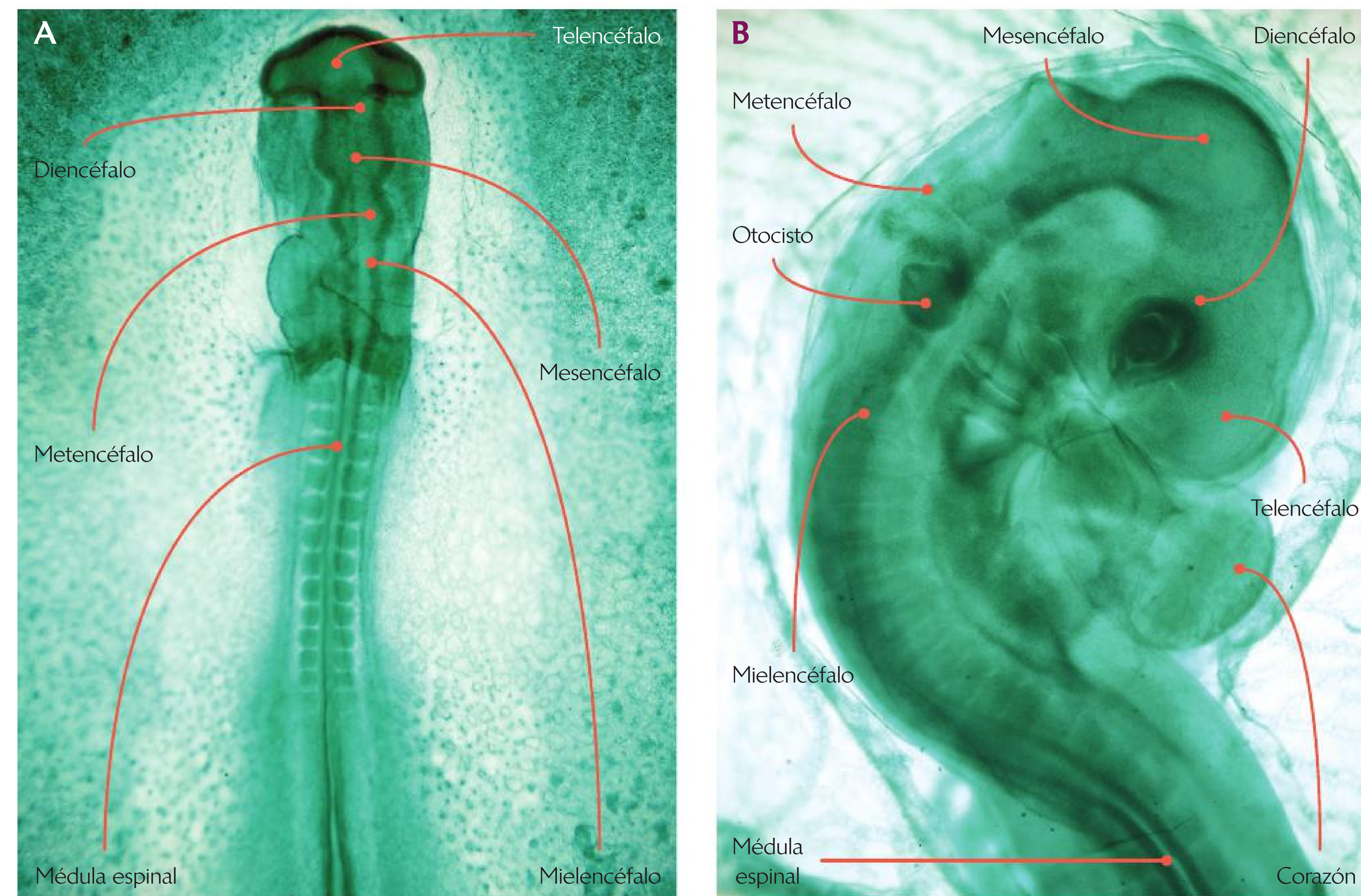


Figura 24-12. Vesículas cerebrales secundarias. **A.** Montaje en bloque de un embrión de pollo de 30 h de incubación en una vista ventral, donde se observan las vesículas cerebrales secundarias. **B.** Montaje en bloque de un embrión de pollo de 72 h, equivalente a la quinta semana del humano, donde se observan las vesículas encefálicas secundarias y las acodaduras. Montajes teñidos con verde luz

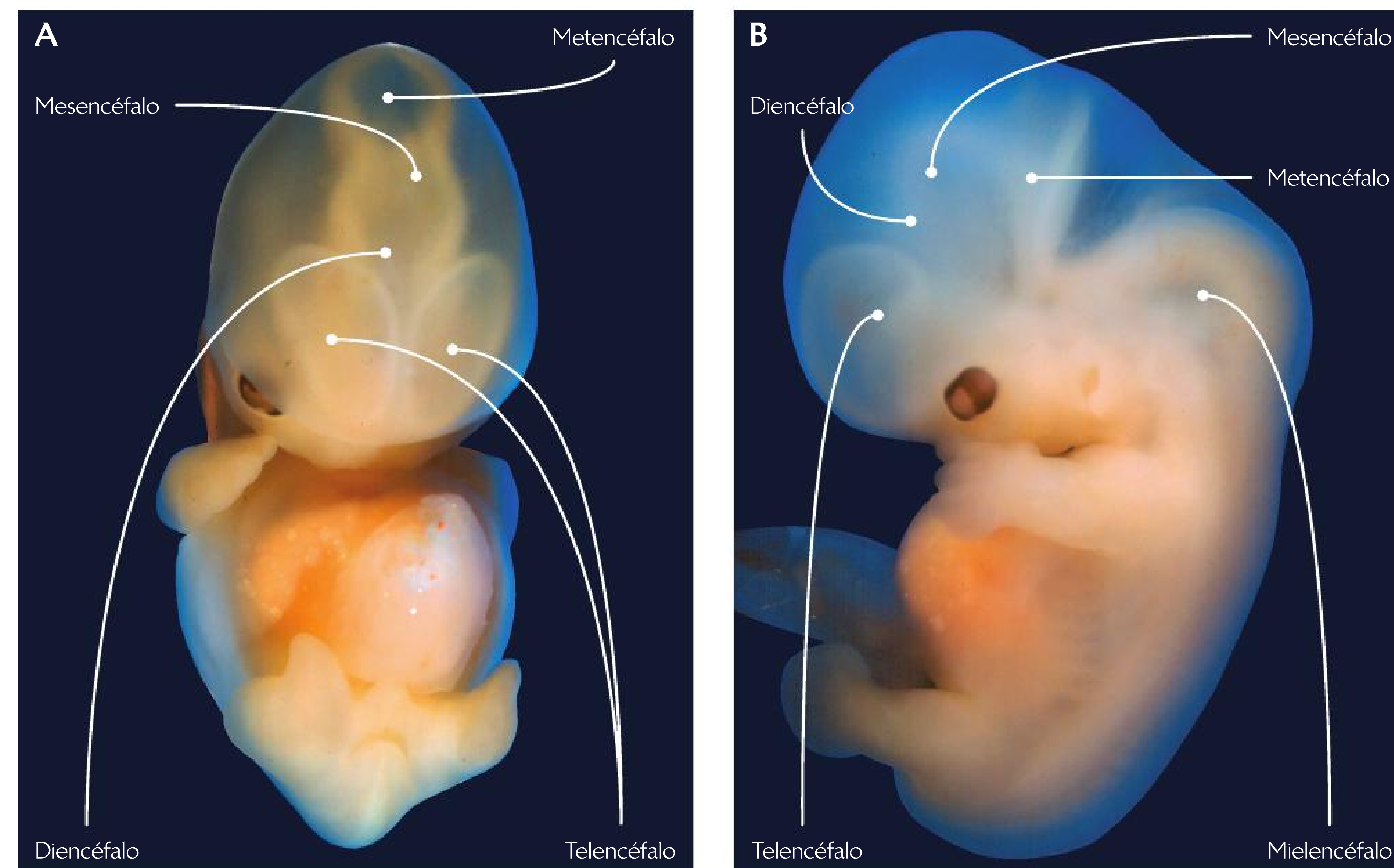


Figura 24-13. Vesículas cerebrales secundarias en un embrión humano del estadio 16 (sexta semana). **A.** Vista ventral. **B.** Vista lateral izquierda

Cuadro 24-2. Vesículas cerebrales primarias y secundarias

	Vesícula primaria	Vesícula secundaria	Derivados del neuroepitelio	Derivados de la cavidad
Tubo neural	Prosencéfalo	Telencéfalo	• Hemisferios cerebrales	• Ventrículos laterales
		Diencéfalo	• Epitálamo • Tálamo • Hipotálamo • Infundíbulo	• Tercer ventrículo
	Mesencéfalo	Mesencéfalo	• Cerebro medio	• Acueducto cerebral
	Rombencéfalo	Metencéfalo	• Puente • Cerebelo	• Cuarto ventrículo
		Mielencéfalo	• Bulbo raquídeo	
	Médula espinal		• Sustancia gris	• Conducto ependimario
			• Sustancia blanca	

MÉDULA ESPINAL

La médula espinal se origina de la porción estrecha del tubo neural. En la zona intermedia de su neuroepitelio se forman las astas grises dorsales y ventrales. Alrededor de la médula aparecen las meninges que le van a dar protección. El crecimiento de la médula espinal es menor que el de la columna, por lo que en la vida posnatal la médula termina a un nivel más alto que su envoltura ósea.

La médula espinal es una estructura cilíndrica alojada en el conducto vertebral, en el cual ocupa sus dos tercios superiores. Tiene una pared y una pequeña cavidad interna, el conducto ependimario. La pared tiene en su porción central una zona oscura en forma de "H", la sustancia gris, y por fuera de ella una zona más clara, la sustancia blanca. La sustancia gris, por su forma, tiene unas astas posteriores o dorsales (sensitivas) y unas astas anteriores o ventrales (motoras); ambas están constituidas por diferentes tipos de células nerviosas (neuronas y células gliales). Por la sustancia blanca cruzan fibras nerviosas que entran o salen de la médula espinal desde o hacia los ganglios raquídeos. La médula espinal está recubierta por tres membranas que la protegen: las meninges.

La médula espinal se forma de la porción no dilatada del tubo neural caudal al rombencéfalo (del cuarto par de somitas hacia abajo) (**Figura 24-10**). **Comienza su desarrollo durante la cuarta semana.** En un principio, sus paredes están formadas por células neuroepiteliales que se extienden por todo el espesor de la pared y constituyen un grueso epitelio cilíndrico seudoestratificado: la capa neuroepitelial o neuroepitelio (**Figuras 24-5 y 24-6**). **Las células del neuroepitelio se dividen de manera constante y producen una capa cada vez más gruesa que poco a poco va estrechando el tamaño de la luz, y que para el principio de la etapa fetal está reducido a un diminuto conducto central, el conducto ependimario** (**Figura 24-15**).

Las células neuroepiteliales más internas constituyen la zona ventricular (capa ependimaria), las más externas la zona marginal, y las que quedan en medio la zona intermedia o de manto (**Figura 24-6**). **Las células de la zona ventricular se dividen mediante mitosis rápidas, y una vez divididas migran hacia la zona intermedia, donde se diferenciarán en neuronas o en astrocitos y oligodendrocitos (células de la macroglía).** Las zonas ventricular e intermedia formarán la sustancia gris de la médula, mientras que la zona marginal originará la sustancia blanca, la cual estará desprovista de células nerviosas y dará paso a los axones de las neuronas que entran o salen de la sustancia gris.

Como consecuencia de la continua adición de células a la zona intermedia, a cada lado del tubo neural se forman dos engrosamientos: uno dorsal y el otro ventral, las placas alares y basales, respectivamente. Las placas alares, situadas dorsalmente, darán origen a las astas posteriores, también conocidas como ***aferentes*** **o** ***sensitivas*** **(a donde llegan los impulsos nerviosos)**; dichas astas se encuentran comunicadas una con la otra por la placa del techo. Las placas basales organizarán las astas anteriores, llamadas también ***eferentes*** **o** ***motoras*** **(de donde salen los impulsos nerviosos)**, comunicadas entre sí por la placa del suelo. En las paredes laterales del conducto ependimario se aprecia una escotadura longitudinal, el surco limitante, el cual marca el límite entre las placas alar y basal de cada lado. En las placas del techo y el suelo no hay células y sirven como vías de paso de fibras nerviosas que cruzan la médula de un lado al otro. El crecimiento de las astas modifica la zona marginal, donde se puede apreciar el tabique medio posterior, localizado entre las astas aferentes, y el surco medio anterior, entre las astas eferentes (**Figura 24-15**).

Los axones de las neuronas de los ganglios raquídeos entran a la médula por su cara dorsal y forman las raíces dorsales o posteriores de los nervios raquídeos. Los axones de las neuronas de las astas ventrales salen de la médula y forman las raíces ventrales o anteriores de los nervios raquídeos.

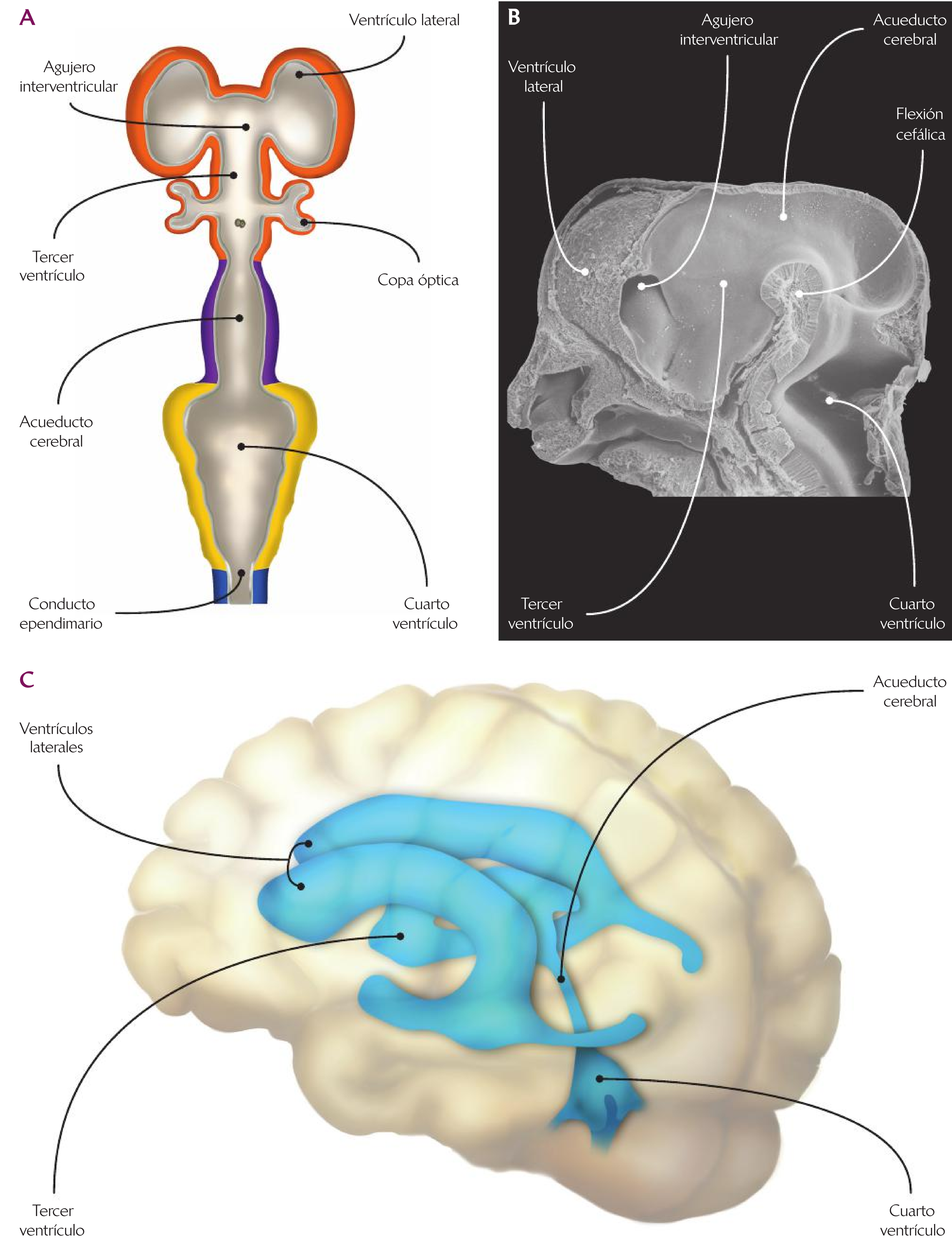


Figura 24-14. Sistema ventricular. **A.** Sistema ventricular temprano de las vesículas cerebrales secundarias. Vista ventral. **B.** Fotomicrografía electrónica de barrido de un corte sagital de embrión de rata en una etapa más avanzada en el desarrollo, mostrando la continuidad del cuarto ventrículo con el acueducto cerebral, de este con el tercer ventrículo, y de este último, a su vez, con el tercer ventrículo; el agujero interventricular forma la comunicación del tercer ventrículo con el ventrículo lateral. **C.** Representación esquemática del sistema ventricular definitivo (la imagen B es cortesía del Dr. Ismael Herrera Vázquez, Facultad de Medicina de la UNAM, Ciudad de México)

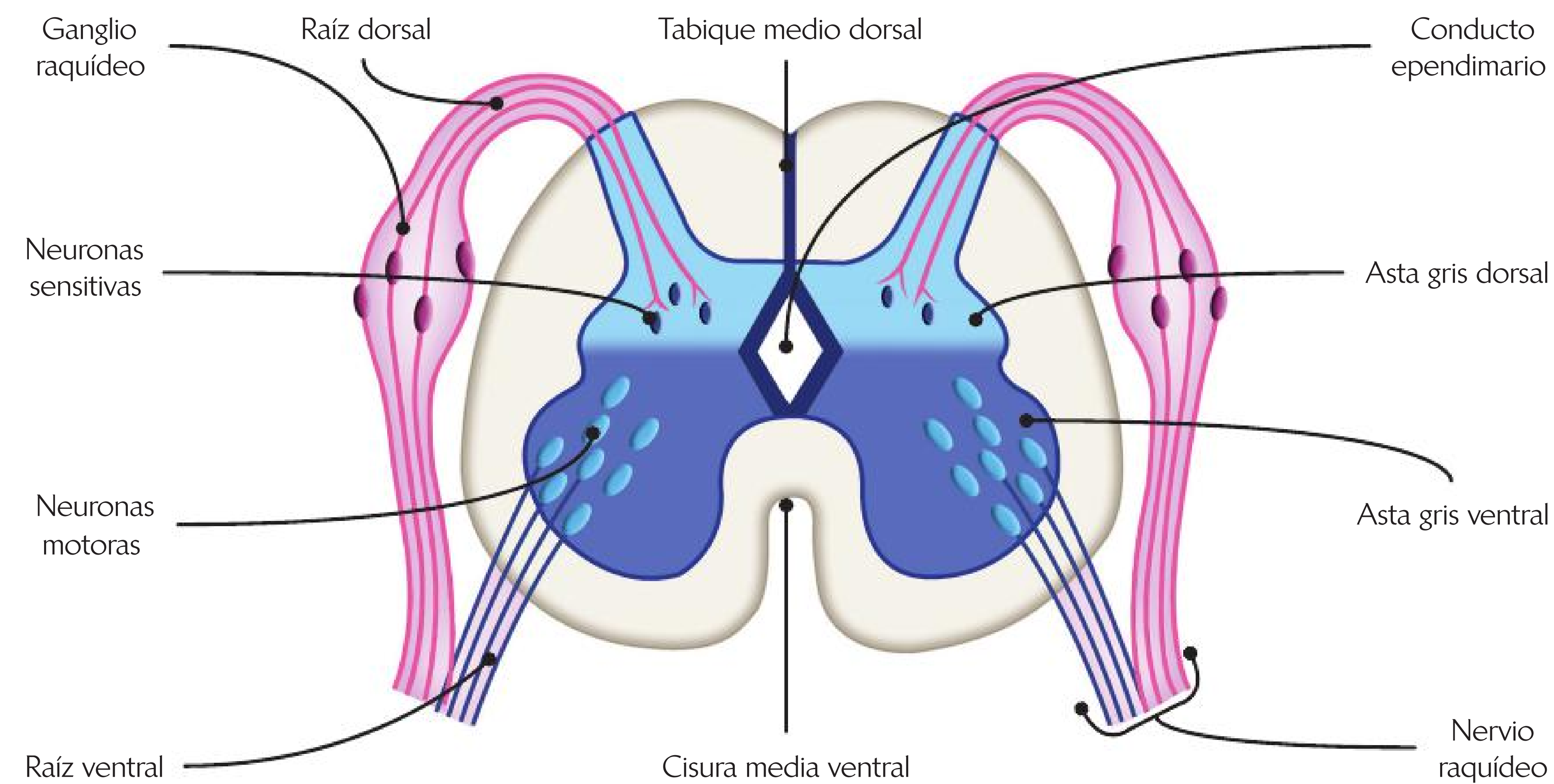


Figura 24-15. Médula espinal. Esquema de un corte transversal de la médula espinal que muestra la disposición de la sustancia gris y la sustancia blanca

Durante la etapa embrionaria, la médula espinal ocupa toda la longitud del conducto vertebral y los nervios raquídeos pasan por los agujeros intervertebrales casi al mismo nivel en el que se originan (**Figura 24-16A**). Sin embargo, el ritmo de crecimiento de la médula espinal y el de la columna vertebral y la duramadre es diferente, ya que la columna vertebral y la duramadre crecen más rápido. Como consecuencia de esto, el extremo caudal de la médula espinal se desfasa con respecto a la columna conforme avanza el desarrollo; en el feto de 6 meses, la médula espinal termina a la altura de la primera vértebra sacra (**Figura 24-17**), mientras que en el recién nacido de término (38 semanas) se encuentra ya a nivel de la segunda o tercera vértebra lumbar (L2-L3), y en el adulto termina entre la última vértebra dorsal y la segunda lumbar (D12-L2) (**Figura 24-16B,C**). Este conocimiento es importante para determinar el sitio donde se debe efectuar una punción para obtener líquido cefalorraquídeo cuando la situación clínica lo amerite. También como consecuencia de este crecimiento diferencial, se modifica el patrón de salida de los nervios raquídeos a través de los agujeros intervertebrales, ya que, al ser más corta la médula espinal que la columna vertebral, los nervios deben "descender", pues su sitio de origen real no se ha modificado; esta situación es más evidente en la región caudal de la médula espinal, donde al conjunto de nervios que ahí se observa se conoce como *cauda equina* (cola de caballo). La duramadre y la aracnoides terminan a nivel de la segunda vértebra sacra (S2), pero la piamadre forma un filamento largo, el *filum terminale*, que se fija al periostio de la primera vértebra coccígea.

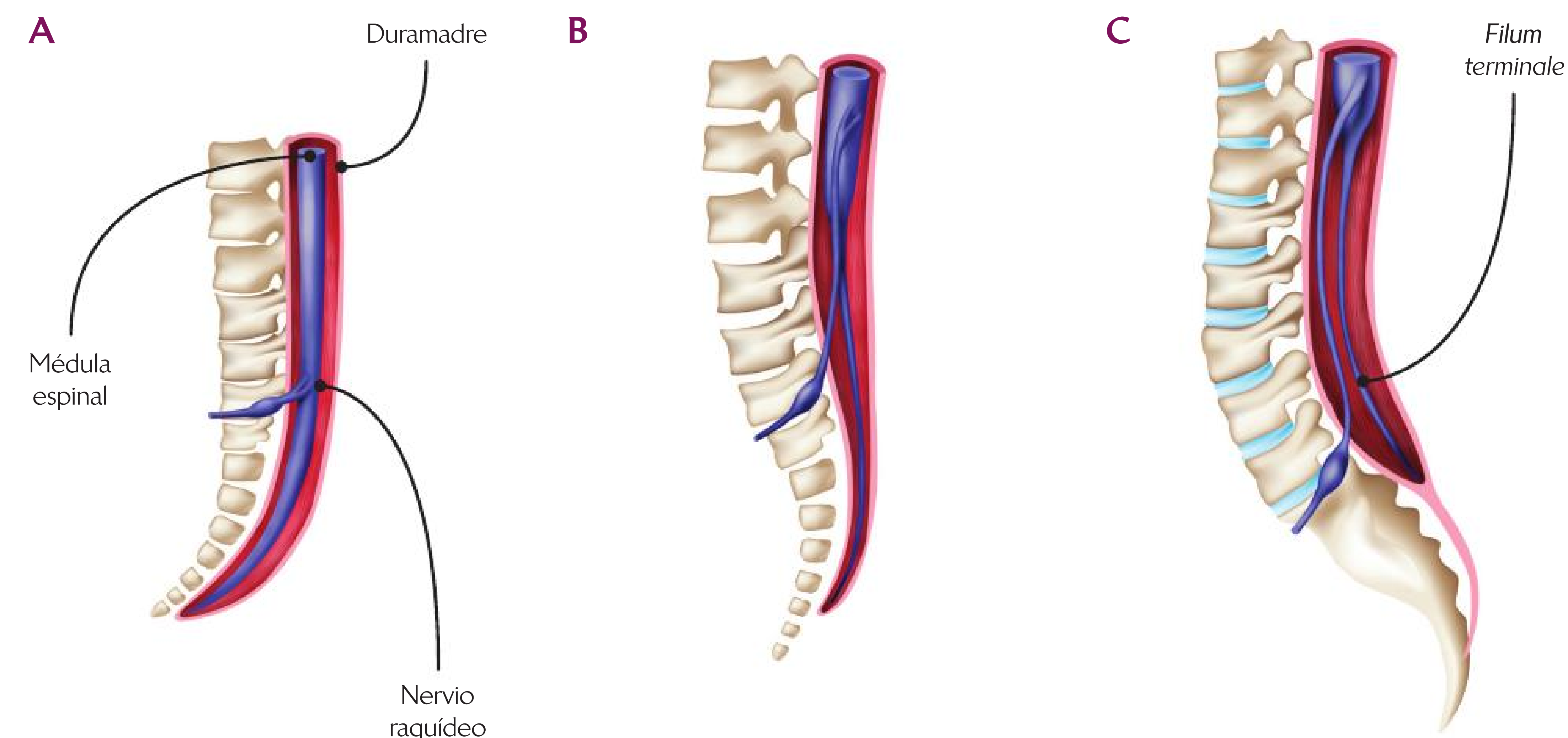


Figura 24-16. Médula espinal en una vista sagital izquierda. **A.** Etapa fetal temprana. **B.** Feto de término. **C.** Adulto. Nótese cómo cambia la altura en la que termina la médula espinal con respecto a los cuerpos vertebrales en las diferentes etapas de la vida

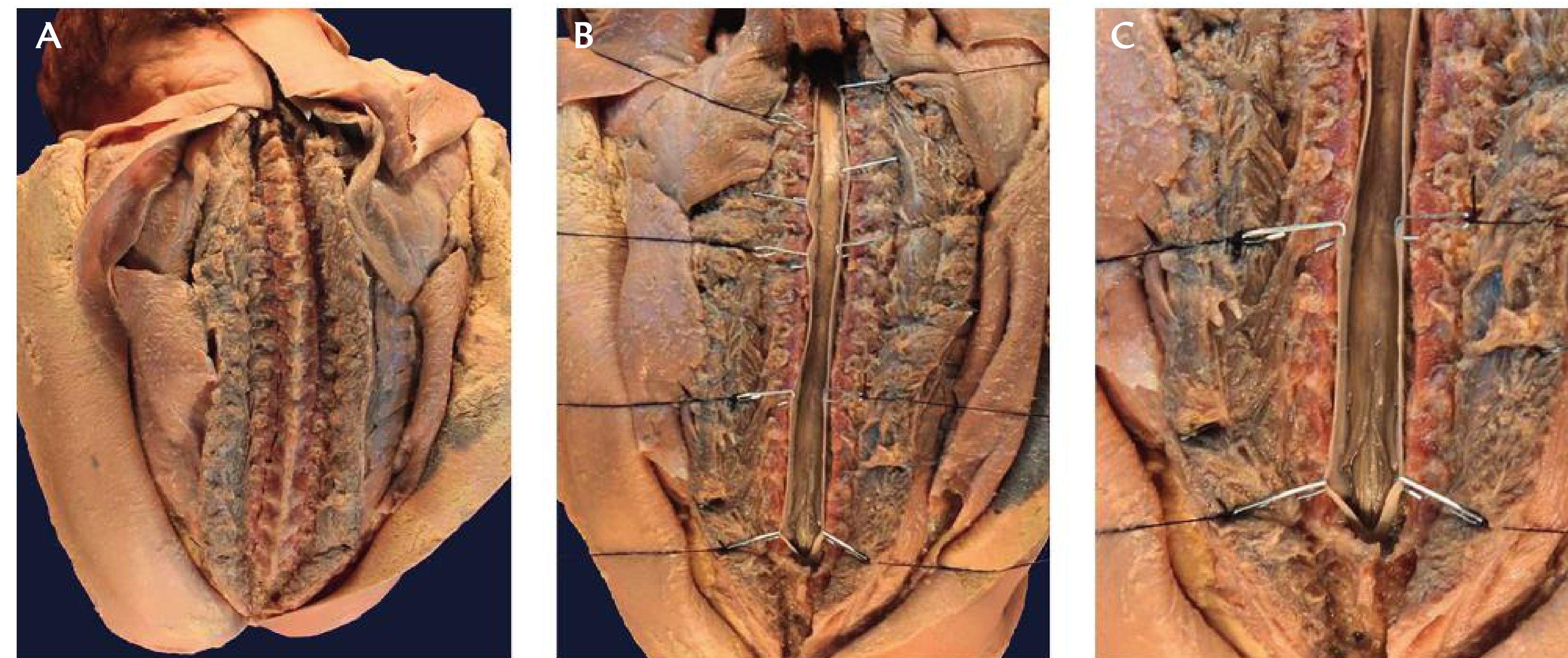


Figura 24-17. Disección de la médula espinal en un feto del sexo masculino de 33 semanas de gestación. **A.** Se han disecado los tejidos blandos que recubren la columna vertebral. **B.** Se ha realizado la laminectomía y está rechazada hacia arriba la cubierta ósea dorsal de la médula espinal. **C.** Se han abierto las meninges y quedan expuestos la médula espinal y los nervios raquídeos; nótese que en este feto la médula espinal termina aproximadamente a nivel de la primera o segunda vértebra sacra. Especial agradecimiento al Dr. Antonio Soto Paulino de la Facultad de Medicina de la UNAM, por esta disección

Meninges

Las meninges se forman por la condensación del mesénquima que rodea al tubo neural, dando lugar a la meninge primitiva, cuya capa externa se engrosa y forma la duramadre, mientras que la capa interna es más delgada y forma la piamadre y la aracnoides (leptomeninges) (**Figura 24-16**). En la constitución de la piamadre definitiva habrá una contribución de células de la cresta neural. Hacia la quinta semana, en la piamadre comienzan a aparecer espacios llenos de líquido que finalmente se fusionan para formar el espacio subaracnoideo, que se llena de un fluido, el líquido cefalorraquídeo. El origen de estas dos meninges a partir de una sola queda marcado en el adulto por las trabéculas aracnoideas del espacio subaracnoideo.

La piamadre está en contacto directo con el sistema nervioso central, invaginándose en sus surcos anatómicos; es una membrana vascular que participa en la formación de la tela coroidea, la cual ingresa en las cavidades ventriculares del encéfalo para formar sus plexos coroideos, que producen el líquido cefalorraquídeo a partir de la quinta semana de gestación. Esta membrana presenta a nivel de la mitad caudal del techo del cuarto ventrículo tres pequeños orificios que permiten la comunicación y la salida del líquido cefalorraquídeo del sistema ventricular al espacio subaracnoideo.

La aracnoides es la meninge intermedia entre la duramadre y la piamadre, y junto con células endoteliales, forma las vellosidades aracnoideas que absorberán el líquido cefalorraquídeo dirigiéndolo hacia los senos venosos.

Mielinización de la médula espinal

La mielinización de las neuronas y fibras nerviosas de la médula espinal, y en general de todo el sistema nervioso central, es realizada por los oligodendrocitos, los cuales se originan de los oligodendroblastos en la zona intermedia del neuroepitelio. Los oligodendrocitos son células con múltiples prolongaciones; cuando una de estas prolongaciones contacta con una fibra nerviosa, se enrolla alrededor de ella formando varias vueltas o espirales. El oligodendrocito comienza a producir una sustancia blanquecina, la mielina, la cual se acumula en las capas periféricas de la envoltura de la prolongación. Este proceso se inicia en la etapa fetal, alrededor del cuarto mes, y termina durante el primer año de la vida posnatal. El proceso de mielinización de las fibras nerviosas extramedulares es diferente, ya que lo darán las células de Schwann, y será tratado un poco más adelante en este capítulo.

ENCÉFALO Y TALLO ENCEFÁLICO

El encéfalo y el tallo encefálico se forman a partir de las vesículas cerebrales secundarias: telencéfalo, diencéfalo, mesencéfalo, metencéfalo y mielencéfalo. Comienzan su desarrollo en la quinta semana y su morfogénesis principal queda establecida hacia la semana 13.

El encéfalo y el tallo encefálico comienzan a formarse a partir de la quinta semana, una vez que han quedado bien establecidas las vesículas cerebrales secundarias. Con objeto de hacer más sencilla la comprensión de este proceso, se hará la descripción del desarrollo de cada una de las vesículas cerebrales secundarias, comenzando por las que se originan del rombencéfalo (cerebro posterior) y terminando por las que se originan del prosencéfalo (cerebro anterior).

Rombencéfalo (cerebro posterior)

Del rombencéfalo surgen el mielencéfalo y el metencéfalo, y entre ambos formarán el tallo encefálico. De las paredes del

mielencéfalo se desarrolla el bulbo raquídeo o médula oblongada, mientras que de las del metencéfalo se originarán el puente o protuberancia y el cerebelo. La cavidad de ambas vesículas dará lugar al cuarto ventrículo. En general, la morfología de estas vesículas difiere de la que presenta el tubo neural a otros niveles debido fundamentalmente a que la placa del techo es muy ancha.

Mielencéfalo

El mielencéfalo está situado entre la acodadura pontina (límite con el metencéfalo) y la acodadura cervical (límite con la médula espinal). Da origen al bulbo raquídeo y a parte del cuarto ventrículo. El bulbo raquídeo forma parte del tallo encefálico y controla funciones autónomas como la digestión, la frecuencia cardíaca y la respiración. En el mielencéfalo, la estructura de sus porciones caudal y cefálica es diferente. En su porción caudal (parte cerrada del bulbo raquídeo) se parece a la médula espinal, mientras que en la porción cefálica (parte abierta del bulbo) se parece a la del puente.

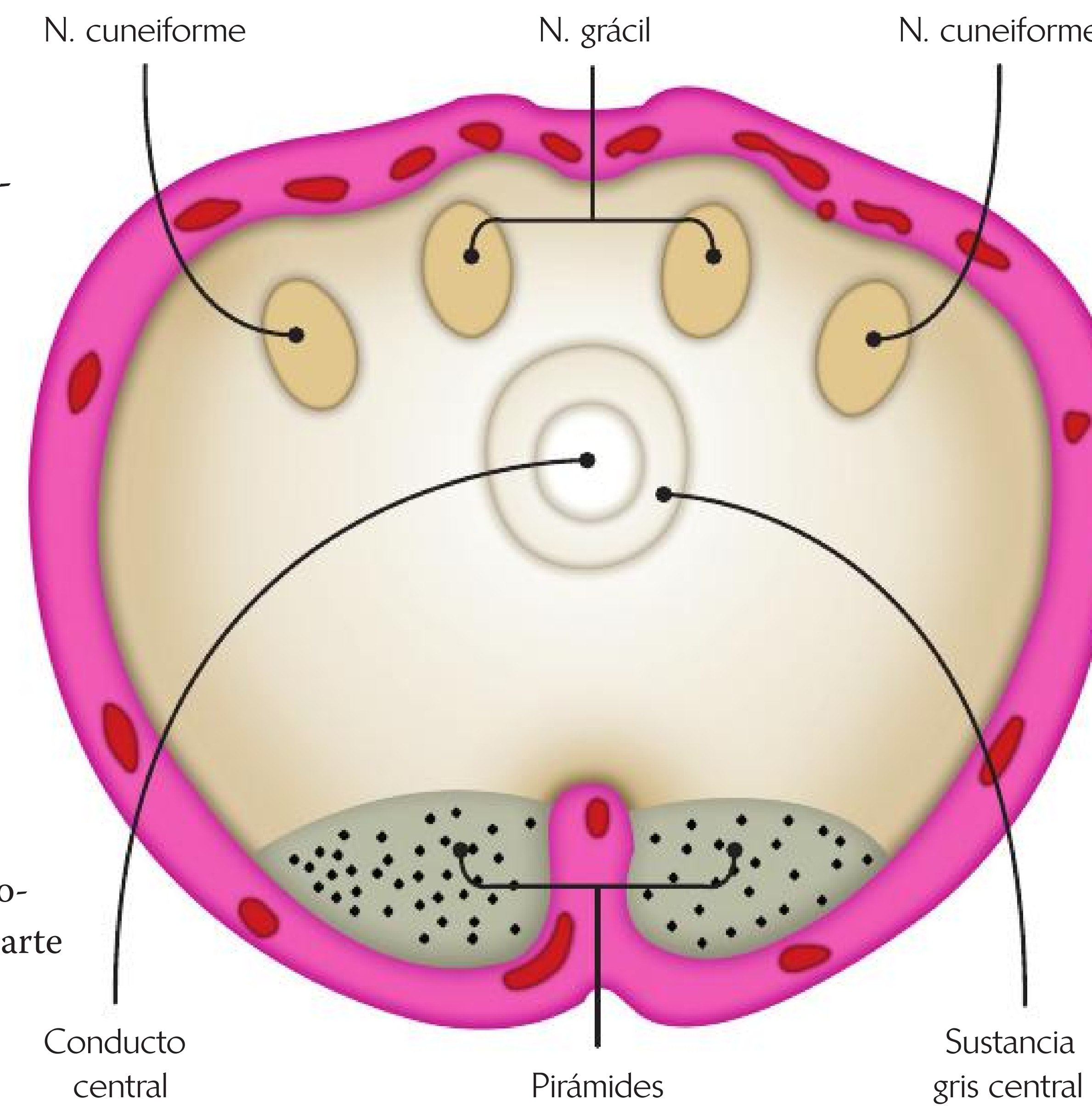


Figura 24-18. Mielencéfalo (porción cerrada). Corte transversal del mielencéfalo en su porción caudal (cerca de la médula espinal). Nótese la posición de los núcleos neuronales que se han formado a este nivel

En la porción caudal, el bulbo es más o menos redondeado y el conducto del tubo neural es pequeño y está situado casi en el centro, semejante a lo que sucede con el conducto ependimario de la médula espinal. A diferencia de la médula, los neuroblastos de las placas alares migran dorsalmente hacia la periferia y forman núcleos aislados de sustancia gris: los núcleos gráciles (en posición medial) y los núcleos cuneiformes (en posición lateral). Estos núcleos forman vías nerviosas que penetran desde la médula espinal. En la parte ventral del mielencéfalo se forman dos protuberancias, las pirámides, consistentes en fibras corticoespinales que descienden desde la corteza cerebral y van hacia la médula espinal (**Figura 24-18**).

En la porción rostral, el bulbo es ovalado y la cavidad interna es grande, de forma romboidea y con la placa del techo delgada y muy larga, semejante a un libro abierto (**Figura 24-19**). Debido a esta morfología, las placas alares quedan ubicadas por fuera y ligeramente dorsales a las placas basales (**Figura 24-19A**). Los neuroblastos de las placas alares dan lugar a neuronas sensitivas y los de las placas basales a neuronas motoras; en cada una de sus placas alares y basales se organizan tres núcleos. Las placas se continúan caudalmente con las de la médula espinal y cranealmente con las del metencéfalo, organizando así las columnas motoras y sensitivas.

Tomando como referencia el surco limitante, en las placas basales (motoras), los núcleos más mediales (inmediatamente laterales a la placa del suelo y, por lo tanto, los más alejados del surco limitante) son los núcleos eferentes somáticos, de cuyas

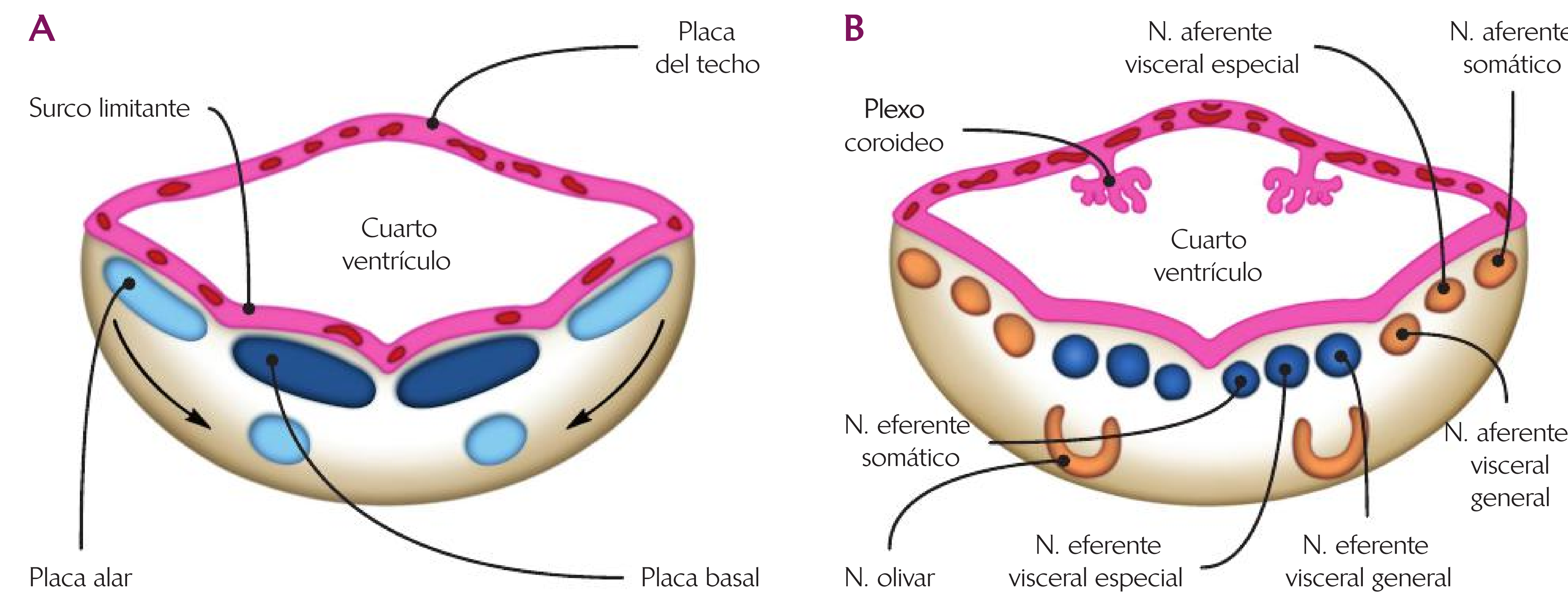


Figura 24-19. Mielencéfalo (porción abierta). **A.** Esquema de un corte transversal a nivel del mielencéfalo en su porción craneal o abierta. Obsérvense la posición y relaciones de las placas alares y basales. **B.** Esquema donde se observa la organización de los núcleos eferentes, aferentes y olivares a ese nivel

células se origina el XII par craneal (hipogloso), que inerva la musculatura intrínseca de la lengua. Limitando lateralmente con los eferentes somáticos, se localizan los núcleos eferentes viscerales especiales, que inervan a derivados de los arcos faríngeos mediante los pares craneales IX, X y XI (glosofaríngeo, neumogástrico y espinal). Los núcleos más cercanos al surco limitante son los núcleos eferentes viscerales generales, los cuales inervan la musculatura lisa del sistema respiratorio y el sistema digestivo, además del corazón (**Figura 24-19B**). De la placa alar se originan los núcleos aferentes viscerales generales (inmediatamente laterales al surco limitante), que reciben información del sistema digestivo y corazón. Laterales a estos se localizan los núcleos aferentes viscerales especiales; a ellos llegan los impulsos gustativos (de la lengua, paladar, orofaringe y epiglotis). Por último, los más laterales, y en consecuencia los más alejados del surco limitante, son los núcleos aferentes somáticos, los cuales reciben información de los pares craneales V y VIII (trigémino y auditivo). Además, de las placas alares migran células que se dirigen ventral y medialmente hacia la zona marginal, donde organizan las olivas bulbares (núcleos olivares), cuya función se asocia con el cerebelo (coordinación de movimiento) (**Figura 24-19B**).

La zona marginal está integrada por fibras nerviosas que ascienden desde la médula espinal hacia el encéfalo o descienden de este hacia la médula espinal. La cavidad del mielencéfalo, el cuarto ventrículo, es grande y en su techo se observa la tela coroidea de donde emergen los plexos coroideos del cuarto ventrículo; ahí se localizan también las aperturas medial y laterales (agujeros de Magendie y Luschka) que permiten la salida del líquido cefalorraquídeo al espacio subaracnoideo.

Metencéfalo

Se origina de la porción más rostral del rombencéfalo y se le describen dos partes: una dorsal, que originará al cerebelo, y otra ventral, de la que proviene el puente. Se extiende de la flexura pontina al mesencéfalo.

La parte ventral del metencéfalo, de la que se origina el puente, recuerda la forma del mielencéfalo, es decir, de sus placas alares también migran células hacia la zona marginal, donde organizan a los núcleos pontinos o protuberanciales. La cavidad del metencéfalo es amplia y representa la porción más rostral del cuarto ventrículo. Sus placas alares y basales presentan igualmente la formación de núcleos que guardan la misma situación con respecto al surco limitante y reciben los mismos nombres que en el bulbo: en la columna motora, *núcleos eferentes somáticos*, que a este nivel originan el VI par craneal (*abducens*); *núcleos eferentes viscerales especiales*, origen de los pares craneales V y VII (trigémino y facial); y *núcleos eferentes viscerales generales*, que inervan las glándulas submaxilares y sublinguales. En la columna sensitiva se organizan también tres núcleos a cada lado: los más laterales son los núcleos aferentes viscerales generales y los núcleos aferentes viscerales especiales, que reciben impulsos del VII par, y los mediales, cercanos al surco limitante, son los núcleos aferentes somáticos, los cuales reciben impulsos de los pares craneales V y VIII. La zona marginal es más gruesa que en el bulbo, ya que sirve de paso para las fibras que conectan al cerebro y la médula espinal con el cerebelo; es de esta situación en la que sirve como puente de donde toma su nombre (**Figura 24-20**).

El cerebelo se forma de la porción dorsal del metencéfalo, por el crecimiento de unas estructuras pares situadas lateralmente y por encima del cuarto ventrículo, los llamados "labios rómbicos". A ellos migran células sensitivas originadas en las placas alares del metencéfalo. Los labios rómbicos crecen hacia la línea media, donde al fusionarse uno con el otro en el segundo mes originan la llamada ***placa cerebelosa***, dividida por el surco posterolateral en una porción craneal de crecimiento rápido y otra caudal. La porción caudal forma el lóbulo floculonodular, mientras que la craneal, en su porción medial, forma el vermis, y las porciones laterales constituyen los hemisferios cerebelosos. La placa cubre el cuarto ventrículo en sus porciones rostrales. El vermis y los hemisferios experimentan un gran crecimiento que los lleva a formar pliegues, lóbulos y giros conocidos como *folia* (**Figura 24-21**). Los neuroblastos de la placa cerebelosa experimentan un proceso de división y migración celular, de tal manera que las células se desplazan a través de la zona marginal y se localizan externas a esta en situación subpial (por debajo de la piamadre) y se establece así, en el tercer mes del desarrollo, la capa germinal externa (granular externa). Ahí las células continúan su proceso de división y vuelven a migrar hacia las porciones más internas para formar la capa germinal interna (granular interna). En el cuarto mes del desarrollo, y originadas de la zona ventricular, aparecen las células de Purkinje, las células estrelladas y las células en cesta. Ellas migran hacia la corteza cerebelosa para formar la capa molecular y establecen sus conexiones con otros cuerpos celulares, incluidos los núcleos cerebelosos (**Figura 24-22A,B**). Debido a ese proceso de migración

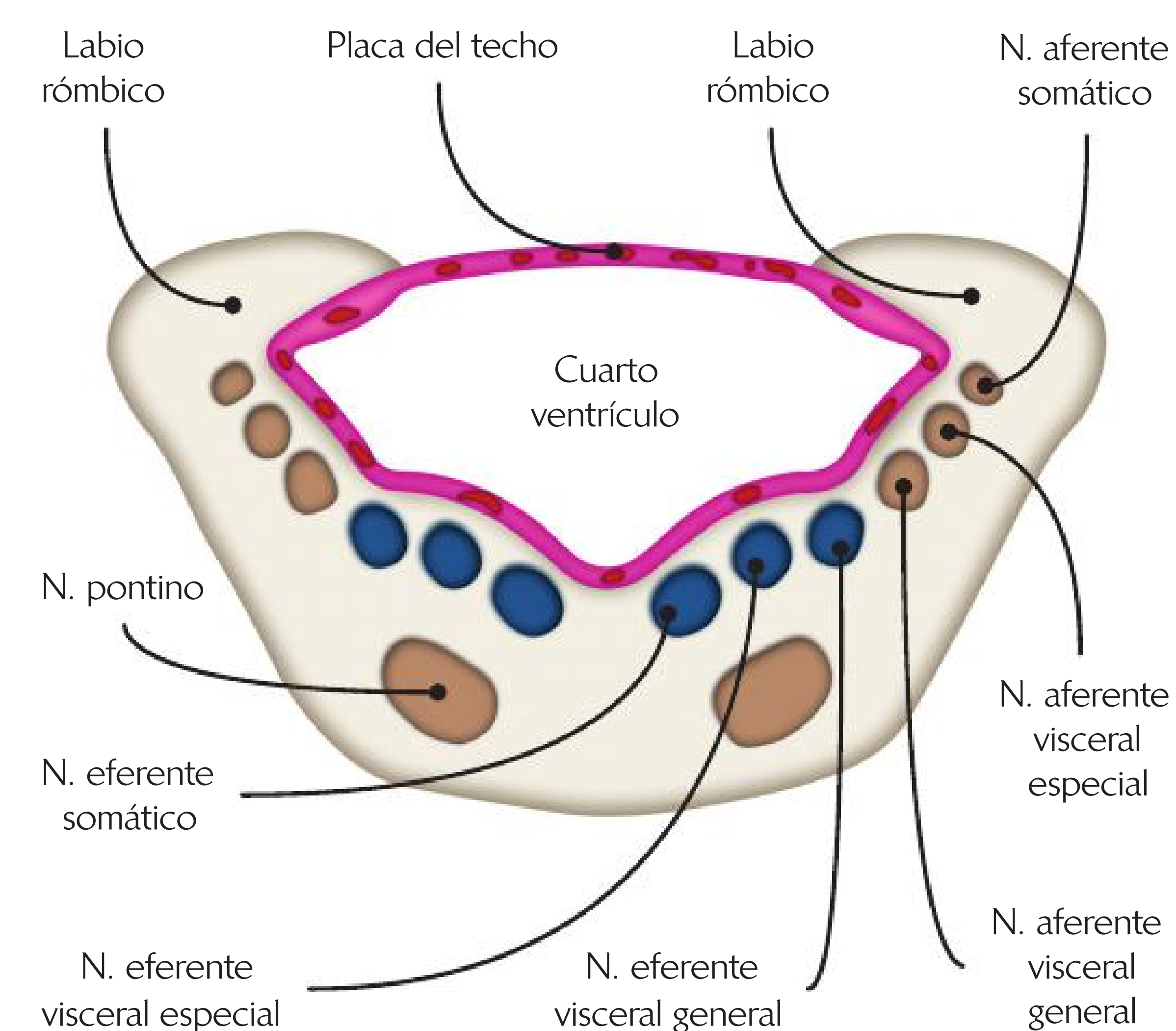


Figura 24-20. Metencéfalo. Corte transversal a nivel del metencéfalo para observar la formación de sus derivados. Los labios rómbicos (porción dorsal) originarán el cerebelo y la porción ventral se establecerá como el puente

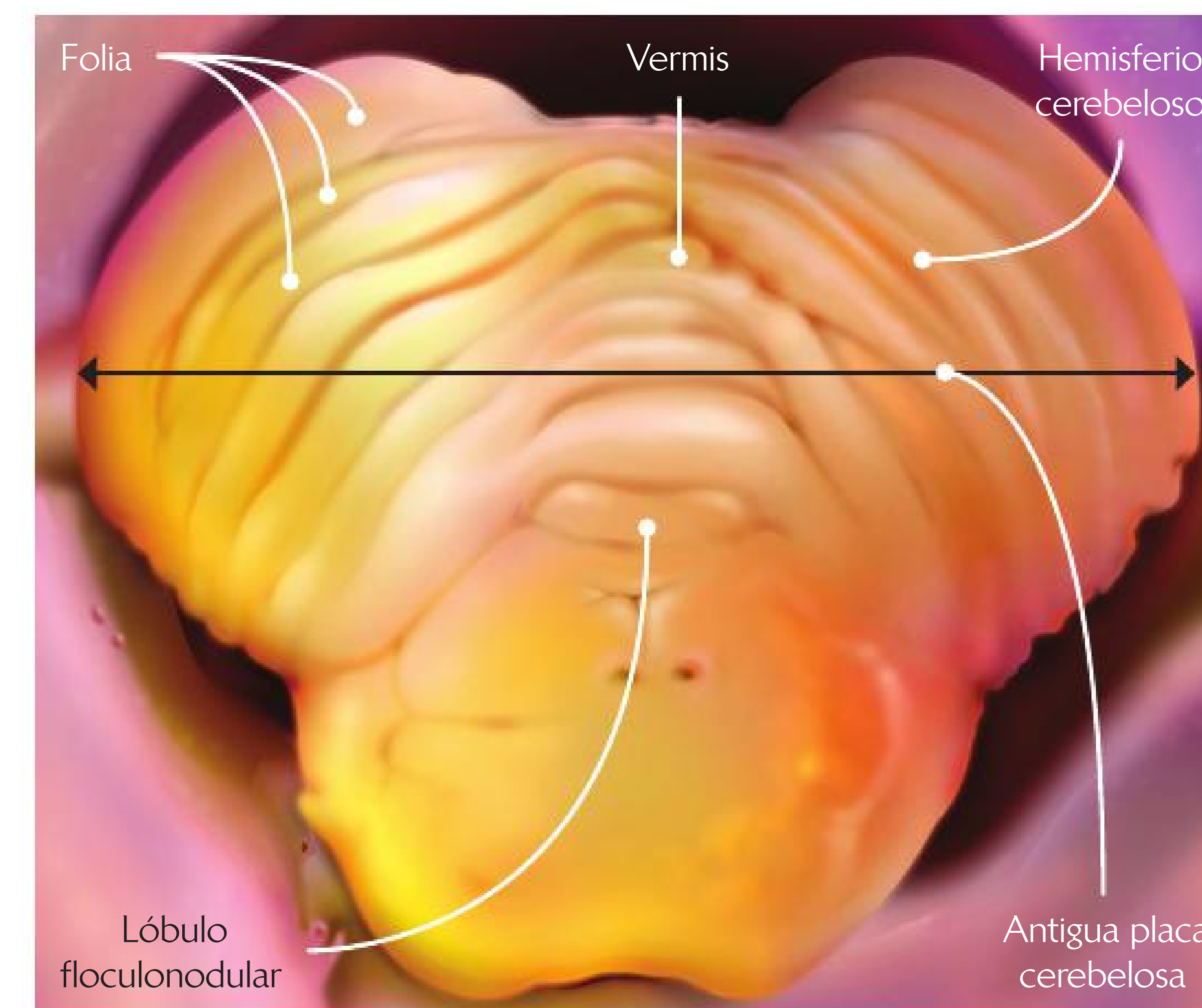


Figura 24-21. Formación del cerebelo. Esquema del cerebelo humano de aproximadamente 20 semanas, que muestra los pliegues, lóbulos y giros (folia)

neuronal se invierte la disposición original de las sustancias gris y blanca en el tubo neural, ahora tanto en el cerebelo como en el cerebro (que se revisa más adelante). La sustancia gris tiene una posición externa, formando las cortezas cerebelosa y cerebral, mientras que la sustancia blanca se localiza internamente.

Plexos coroideos

El techo ependimario del cuarto ventrículo está recubierto por la piamadre, que deriva del mesénquima que rodea al rombencéfalo. En conjunto, piamadre y techo ependimario forman la tela coroidea. La piamadre, que está en constante proliferación en esta etapa, hace que la tela coroidea se invagine al interior del cuarto ventrículo, donde se va a diferenciar en el plexo coroideo (**Figura 24-19B**). Este proceso no es exclusivo del cuarto ventrículo, ya que se desarrollan plexos similares en el techo del tercer ventrículo y en las paredes mediales de los ventrículos laterales.

Los plexos coroideos tienen a su cargo la producción de un líquido que, al unirse a diversos elementos de la superficie del encéfalo, médula espinal y piaracnoides, se convertirá en el líquido cefalorraquídeo. Este líquido se producirá durante toda la vida del individuo. En el techo del cuarto ventrículo se forman tres pequeños orificios que permitirán la salida del líquido cefalorraquídeo al espacio subaracnoideo, para que finalmente sea absorbido por las vellosidades aracnoideas en los senos venosos durales.

Mesencéfalo (cerebro medio)

El mesencéfalo se localiza entre el diencéfalo y el metencéfalo, y de las vesículas encefálicas es la menos evolucionada, lo cual se explica por sus componentes involucrados en la visión y audición, que, junto con la olfacción, están fuertemente relacionadas con la supervivencia de la especie.

Al observar un corte transversal del mesencéfalo, se ve cómo las placas alares han migrado dorsal y lateralmente para formar los colículos superiores e inferiores (tubérculos cuadrigéminos), que sirven como relevo para las conexiones visuales y auditivas, respectivamente. Las placas basales, a diferencia de lo que ocurre en el mielencéfalo y metencéfalo, han organizado solo dos núcleos eferentes, los núcleos eferentes somáticos, de los que se originan los pares craneales III y IV (oculomotor y troclear), y los núcleos eferentes viscerales generales, que organizan a los núcleos de Edinger-Westphal que controlan a los músculos constrictores pupilares y a los ciliares (parasimpático). El sistema ventricular a nivel del mesencéfalo presenta un calibre reducido y se le denomina ***acueducto*** *cerebral* (*de Silvio*). Ventral a las placas basales se observan los núcleos rojos y la sustancia negra, cuyo origen es incierto pero se acepta que provienen de las placas basales. Hacia la región ventral, la zona marginal experimenta un gran engrosamiento por la aparición de los pedúnculos cerebrales, estructuras voluminosas que contienen haces de fibras cerebroespinales, frontopontinas y temporopontinas. En el mesencéfalo se estudian tres partes: el techo, que es la región donde se localizan los colículos; el tegmento, donde se reconocen los diferentes núcleos, la sustancia negra y el acueducto cerebral; y, por último, la región peduncular (**Figura 24-23**).

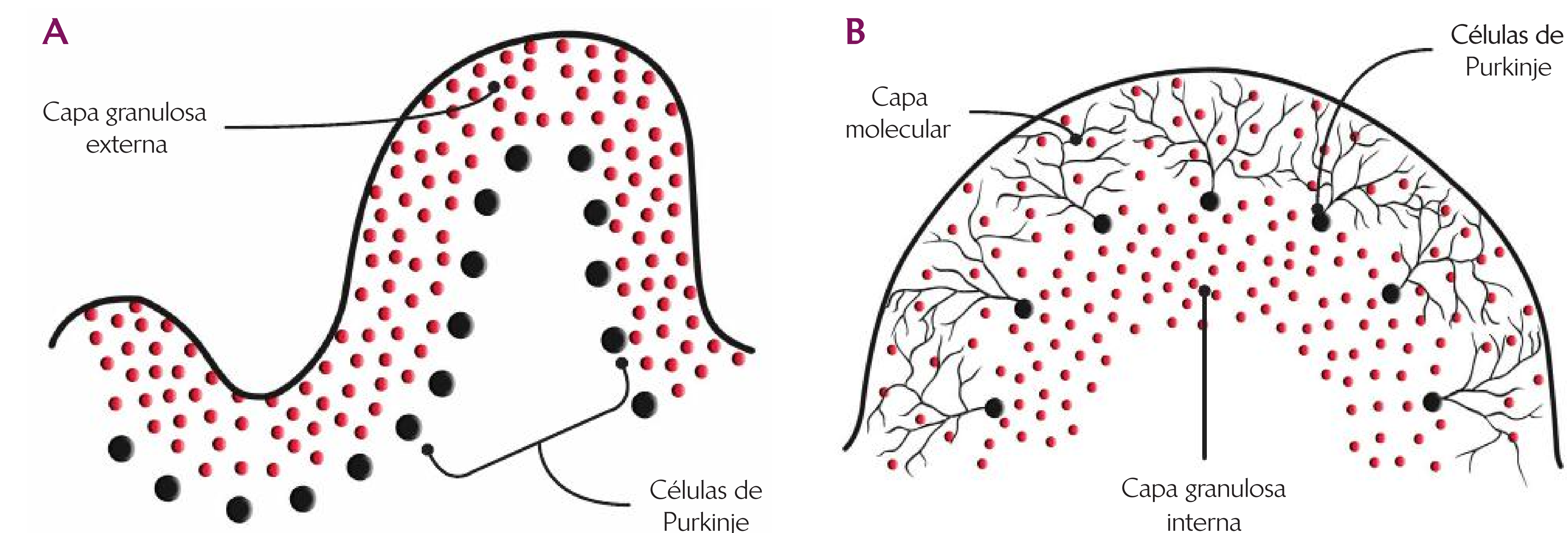


Figura 24-22. Histogénesis del cerebelo

Prosencéfalo (cerebro anterior)

Del prosencéfalo se forman el diencéfalo y el telencéfalo. De las paredes del diencéfalo se desarrollan el tálamo, epitálamo e hipotálamo, así como el lóbulo posterior de la hipófisis, mientras que de las del telencéfalo surgen los hemisferios encefálicos. La cavidad del diencéfalo dará origen al tercer ventrículo y la del telencéfalo a los ventrículos laterales.

Diencéfalo

Se acepta que el diencéfalo carece de placas basales. Al crecer sus placas alares, al final de la quinta semana forman unas elevaciones conocidas como ***epitálamo***, ***tálamo*** e ***hipotálamo***; ellas se proyectan hacia la luz del diencéfalo, el tercer ventrículo. El límite entre el epitálamo y el tálamo es el surco talámico, y entre el tálamo e hipotálamo se localiza el surco hipotalámico; es preciso mencionar que estos surcos no son homólogos del surco limitante, ya que a nivel del diencéfalo no se reconocen placas basales. La placa del techo, en su porción más dorsal cercana al mesencéfalo, da lugar a una evaginación glandular, la glándula epífisis o pineal, implicada en el ritmo circadiano, que secreta melatonina. En el techo del tercer ventrículo se observa también la formación de plexos coroideos.

El epitálamo forma los núcleos habenulares y las comisuras habenular y posterior; posee además conexiones con el sistema olfatorio. El tálamo crece de manera importante en la semana 7 y puede fusionarse en uno o varios puntos con su homólogo del lado contrario; se establece así la comisura gris intertalámica, cuya presencia es más una variante anatómica que una variante fisiológica. El tálamo actúa principalmente como una estación de relevo para la corteza cerebral, ya que recibe la información, la procesa y la dirige a las áreas corticales apropiadas, y en él se forman los núcleos geniculado lateral y geniculado medio. El hipotálamo regula la actividad endocrina de la hipófisis y controla también las emociones mediante su participación en el sistema límbico; en su superficie ventral se forman los cuerpos mamilares (**Figura 24-24**). **En la superficie ventral del diencéfalo**, justo entre los dos hipotálamos, se forma un divertículo, el infundíbulo, que será el responsable del desarrollo del lóbulo posterior de la hipófisis.

Hipófisis

En la formación de esta importante glándula participan dos estructuras embrionarias diferentes: el diencéfalo y el estomodeo (boca primitiva); este origen dual de la hipófisis explica por qué anatómicamente esta glándula está compuesta por dos tejidos diferentes: la adenohipófisis o lóbulo anterior, que se forma del ectodermo del techo del estomodeo, y la neurohipófisis o lóbulo posterior, que se origina del neuroectodermo del diencéfalo.

En la tercera y cuarta semana del desarrollo se forma desde el piso del tercer ventrículo, y conectada con el hipotálamo, una evaginación, el infundíbulo, que crece ventralmente en dirección al estomodeo. Al mismo tiempo, la secreción de BMP-4 y factor de crecimiento de fibroblastos 8 (FGF8, ***fibroblast*** *growth factor 8*) **por parte del diencéfalo induce la aparición** en el techo del estomodeo de una placoda ectodérmica que se invagina para formar la bolsa hipofisaria (de Rathke). La bolsa expresa los genes de homeosecuencia ***LHX-3***, ***LHX-4*** y ***HESX-1***, y se desprende del ectodermo para formar una pequeña vesícula de la que deriva la adenohipófisis. Esta vesícula se aproxima

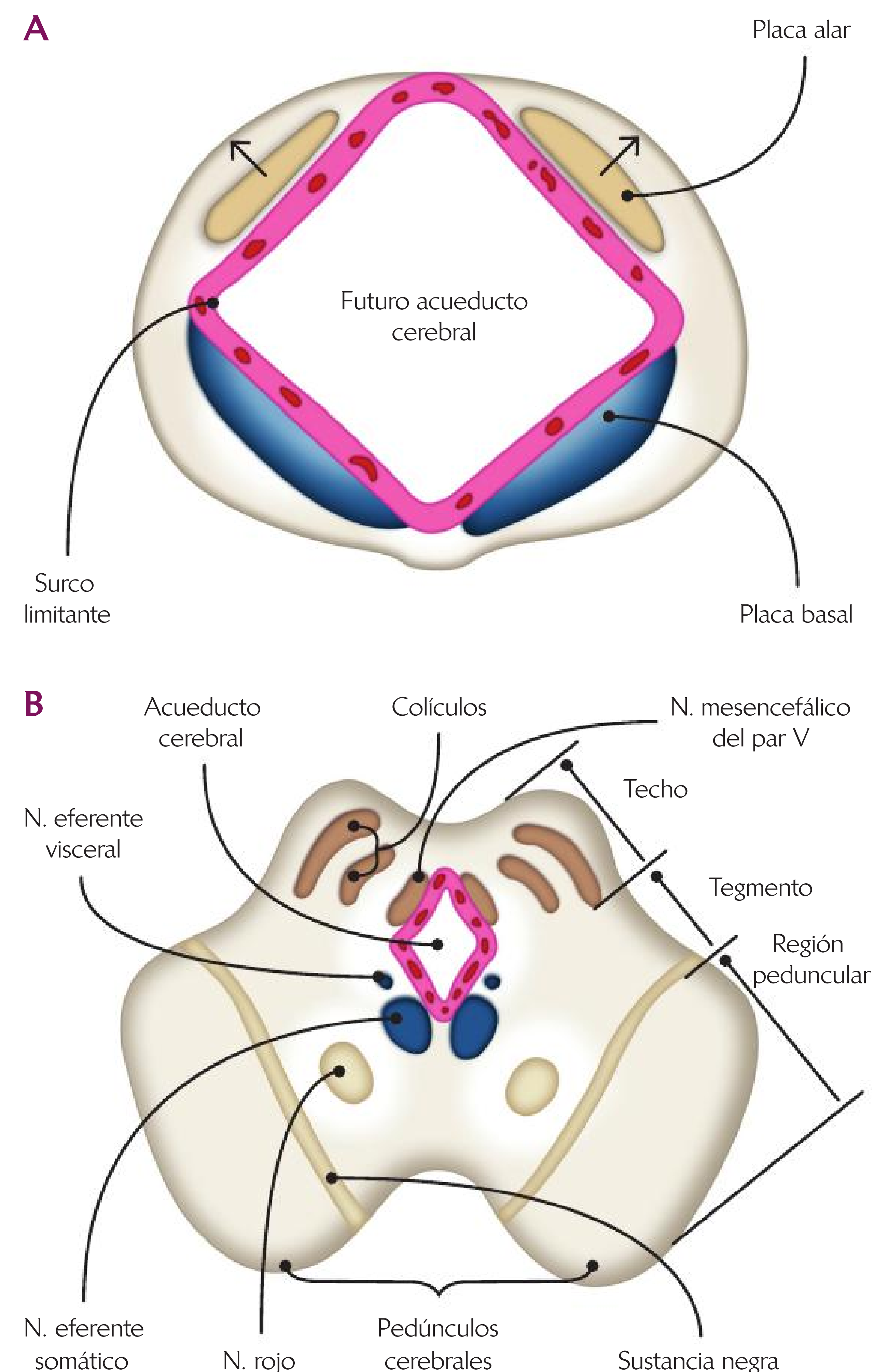


Figura 24-23. Mesencéfalo. **A.** Esquema de un corte transversal a nivel de mesencéfalo. Las *flechas* en las placas alares marcan la futura migración de las neuronas aferentes hacia la porción cortical de la zona marginal para formar los colículos superiores e inferiores. De las placas basales migrarán neuronas eferentes (no mostradas) para establecer el núcleo rojo y la sustancia negra. **B.** Muestra los componentes del mesencéfalo una vez que estos se han establecido

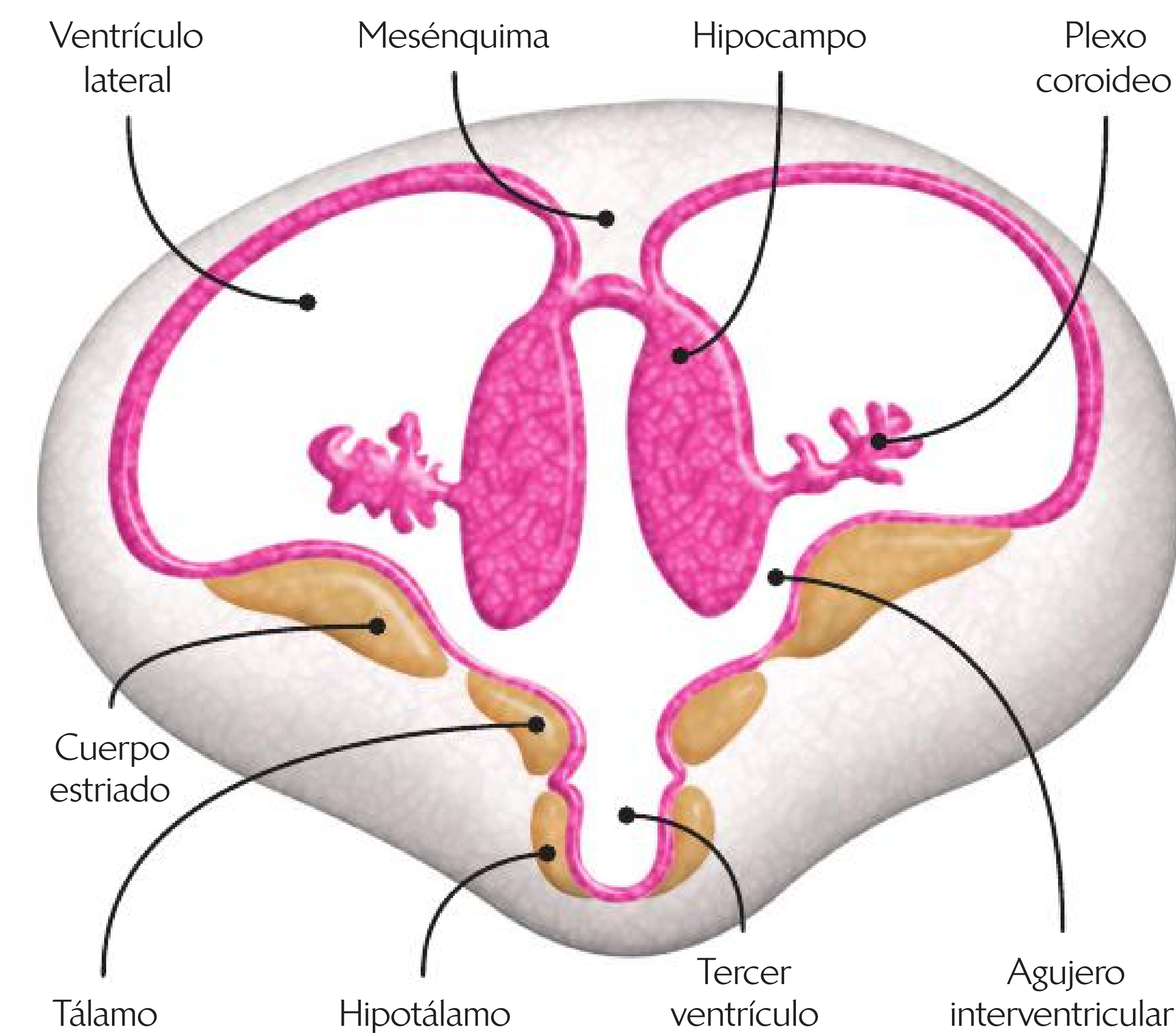


Figura 24-24. Diencéfalo y telencéfalo. Esquema de un corte coronal del encéfalo de un feto humano correspondiente a 9 semanas. Obsérvense los ventrículos laterales comunicándose con el tercer ventrículo a través de los agujeros interventriculares, así como de varias de las estructuras del diencéfalo y del telencéfalo

al infundíbulo, que formará la neurohipófisis, para que finalmente ambas estructuras se fusionen y den lugar a la hipófisis (**Figuras 24-25 y 24-26**).

La mayor parte de la pared anterior de la bolsa hipofisaria se engrosa para formar el lóbulo anterior (porción anterior), y el resto origina la porción tuberosa de la glándula. La pared posterior de la bolsa no experimenta cambios y se convierte en el lóbulo intermedio (porción intermedia), cuya función no ha sido determinada. La luz de la bolsa habitualmente se oblitera, aunque en caso de persistir porciones de ella no afecta la función glandular. Durante la sexta semana, el tallo que conectaba a la bolsa hipofisaria con el estomodeo degenera y desaparece, perdiéndose la conexión entre ambas estructuras.

Del infundíbulo se forman el tallo y el lóbulo posterior (porción nerviosa) hipofisarios. Las células del infundíbulo se diferencian en pituicitos, que semejan células neurogliales y cuyas fibras se extienden hasta el hipotálamo, al cual está unido el infundíbulo.

Finalmente, la hipófisis asciende y cruza el mesénquima que dará lugar al esfenoides, alojándose en una depresión que forma en su cara superior la fosa hipofisiaria (silla turca) (**Figura 24-26**).

Telencéfalo

Los futuros hemisferios encefálicos o cerebrales emergen del telencéfalo como vesículas telencefálicas a mediados de la quinta semana. Las vesículas se encuentran unidas una con la otra mediante la lámina terminal, que también es un derivado telencefálico. El rápido crecimiento y expansión de los hemisferios permite pronto reconocer en ellos diferentes regiones: el suelo, las paredes interna y externa y el techo que formarán la corteza cerebral, y las cavidades de las vesículas telencefálicas que corresponden a los ventrículos laterales, en cuyo interior se observa cómo de la cisura coroidea emergen los plexos coroideos (**Figura 24-22**).

Al principio los ventrículos laterales se comunican con el tercer ventrículo por dos amplios orificios, los agujeros interventriculares (de Monro). Durante el segundo mes, la porción basal de los hemisferios cerebrales (en su zona de unión con el tálamo) aumenta mucho de tamaño, constituyendo el cuerpo estriado y sobresaliendo hacia la cavidad de los ventrículos laterales, con lo cual se estrechan los agujeros interventriculares.

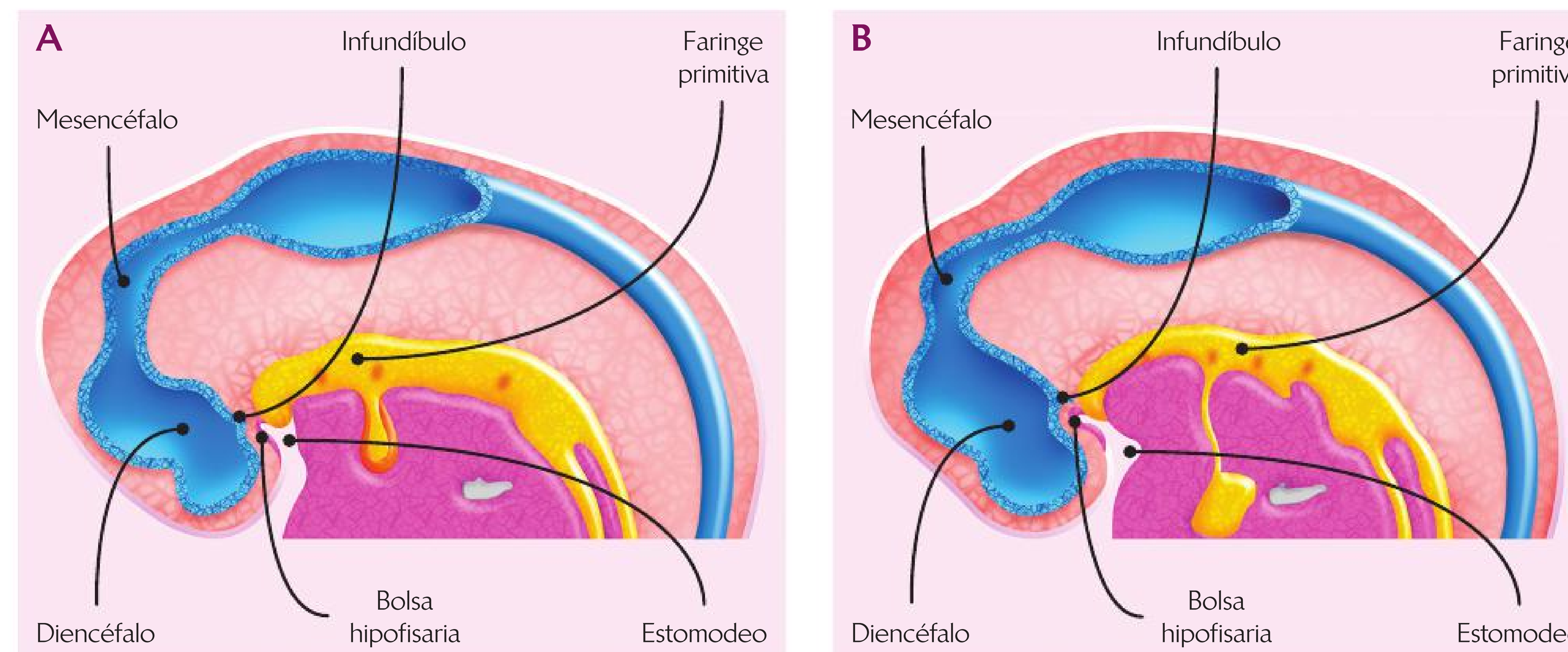


Figura 24-25. Formación de la hipófisis. Esquemas de un corte sagital de embriones de la tercera y cuarta semana. **A.** Tercera semana que muestra el estomodeo, la faringe primitiva y el diencéfalo. A partir del diencéfalo puede apreciarse una pequeña evaginación (el infundíbulo) y del techo del estomodeo se observa una proyección hacia el diencéfalo (la bolsa hipofisaria). **B.** Cuarta semana. El infundíbulo y la bolsa hipofisaria han crecido, aproximándose uno al otro

En el sitio donde se une el hemisferio cerebral al techo del diencéfalo no se producen neuroblastos y la pared es muy delgada. En esta zona el epitelio vascularizado que lo rodea forma el plexo coroideo, que está unido a la pared a través de la cisura coroidea. Inmediatamente por arriba de la cisura coroidea, la pared está engrosada formando el hipocampo.

El crecimiento acelerado del cerebro se debe a la expansión de las vesículas telencefálicas que crecen en todas direcciones, terminando por cubrir el diencéfalo, mesencéfalo y parte del cerebelo. Esta expansión permite además distinguir el establecimiento de los lóbulos cerebrales, de los cuales el lóbulo temporal es el último en aparecer. La expansión medial termina fusionando el cerebro con el diencéfalo. La fusión no ocurre con los hemisferios cerebrales entre sí, ya que permanecen separados por un pliegue de las meninges: la hoz del cerebro. La expansión asimismo modifica la forma de los ventrículos laterales (**Sistema ventricular**).

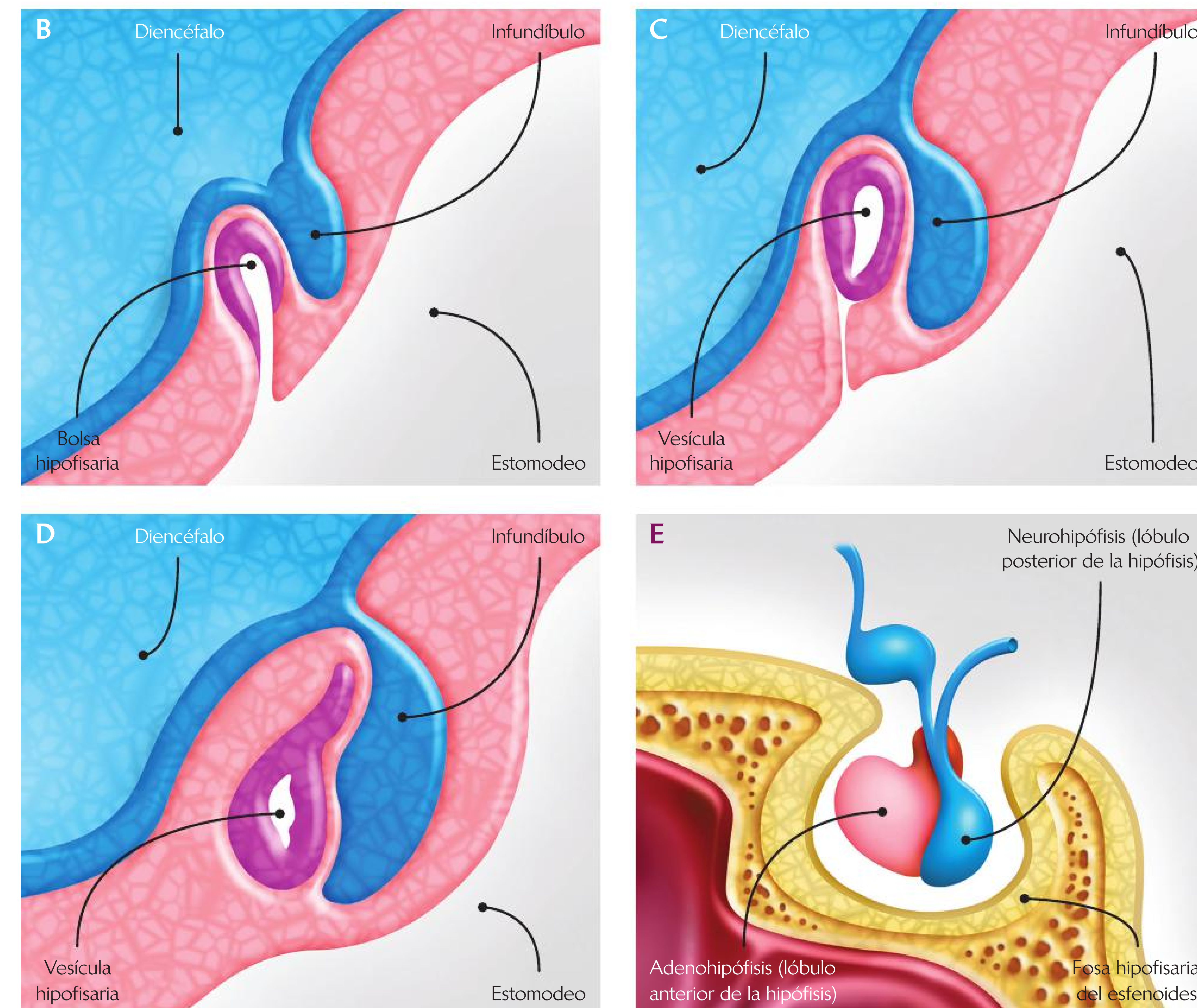


Figura 24-26. Formación de la hipófisis. Esquemas de cortes sagitales de la base del cráneo que muestran el piso del diencéfalo y del techo del estomodeo, zona donde se está formando la hipófisis. **A.** Inicio de la quinta semana. El infundíbulo y la bolsa hipofisaria contactan entre sí. **B.** Final de la quinta semana. La bolsa hipofisaria se ubica ventral al infundíbulo, y se estrecha en su unión con el estomodeo. **C.** Sexta semana. La conexión de la bolsa hipofisaria con el estomodeo prácticamente ha desaparecido, transformándose en una vesícula. **D.** Octava semana. La vesícula hipofisaria pierde su conexión con el techo del estomodeo y queda adosada al infundíbulo. **E.** Hipófisis totalmente formada con sus dos porciones y alojada en la fosa hipofisaria del esfenoides

El crecimiento y curvatura de los hemisferios conlleva también cambios en la morfología de los ventrículos laterales. El extremo caudal de cada hemisferio cerebral gira en sentido ventral y rostral formando el lóbulo temporal, y arrastra con él al ventrículo lateral dando lugar al cuerno o asta temporal del ventrículo lateral.

La corteza cerebral se divide en la corteza antigua, el arquipalio (paleopalio), que es la primera en aparecer durante la evolución, y la corteza nueva, el neopalio, de aparición posterior y cuya complejidad va aumentando de acuerdo con la posición de las especies en la escala zoológica. El arquipalio, también conocido como la ***corteza olfatoria***, está representado por el hipocampo, estructura situada en las porciones caudales y mediales de la pared interna de los hemisferios cerebrales. El neopalio es el resto (paredes y techo) de las vesículas telencefálicas. En el suelo, la otra región de esas vesículas se localiza en un abultamiento de neuronas que sobresale hacia el sistema ventricular; es en ese sitio donde se formarán los ganglios basales: el globo pálido y el cuerpo estriado. Debido a la fusión de telencéfalo y diencéfalo previamente mencionada, el cuerpo estriado se encuentra ahora entre la corteza cerebral (neopalio) y el tálamo. De la corteza cerebral emergen fibras que hacen sinapsis con el tálamo y viceversa; dichas fibras son la cápsula interna, que en su camino cruza al cuerpo estriado (de ahí su nombre) y lo divide en dos estructuras: el núcleo caudado (dorsomedial) y el núcleo lenticular (ventrolateral). El núcleo caudado se alarga y toma la forma de una herradura, ajustándose al contorno del ventrículo lateral; su cabeza queda situada en el piso del asta o cuerno frontal del ventrículo lateral, y su cola en el techo del asta o cuerno temporal del ventrículo lateral.

Corteza cerebral

La corteza cerebral inicialmente es lisa; sin embargo, hacia el cuarto mes inician las modificaciones que son evidentes al sexto mes. De esta manera aparecen los surcos y circunvoluciones que dan al cerebro su aspecto característico y permiten aumentar considerablemente el área cortical con un incremento pequeño del volumen. Durante el desarrollo existe una zona cerebral cuyo crecimiento no es tan acelerado como el del resto; dicha zona, localizada entre el lóbulo temporal por un lado y los lóbulos frontal y parietal por el otro, es la ínsula (de Reil); su tamaño disminuye a medida que los lóbulos se expanden, hasta que alcanza una posición profunda con respecto a la cisura lateral (cisura de Silvio).

La histogénesis de la corteza cerebral es un fenómeno complejo que modifica la disposición de las zonas ventricular, intermedia y marginal. La zona ventricular muestra una gran actividad mitótica. Los neuroblastos ahí generados inician en oleadas una migración que los lleva hasta una situación periférica inmediatamente internos a la piamadre (**Figura 24-27**). Cada nueva oleada se localiza externa a la anterior, de manera que se origina la placa cortical (sustancia gris) que presenta una situación externa, mientras la sustancia blanca es interna. La presencia de la glucoproteína reelina y las células de la glía radial es indispensable para la correcta migración neuronal. A la

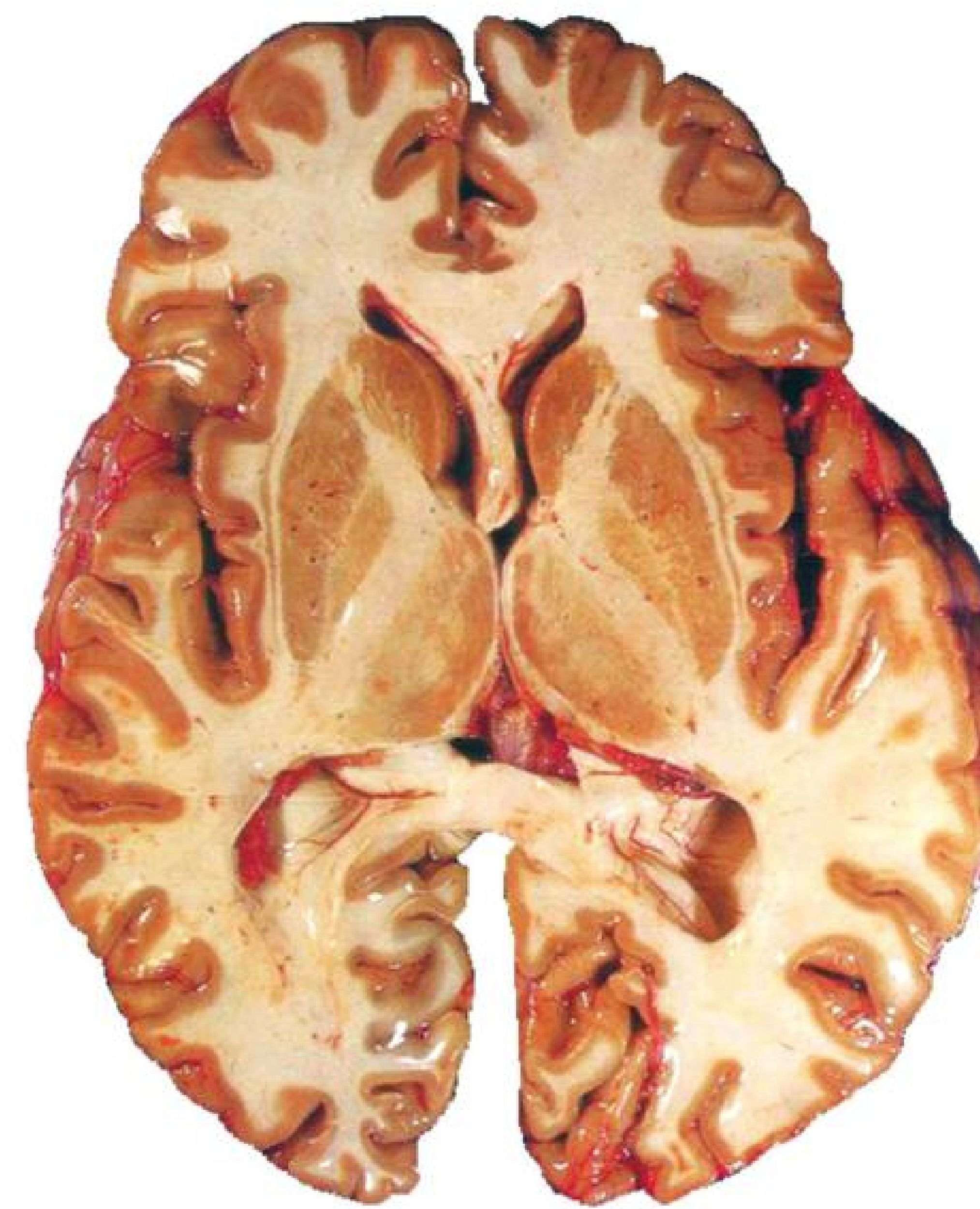


Figura 24-27. Corteza cerebral en un encéfalo humano adulto. Corte coronal. Obsérvese la disposición de la corteza cerebral acompañando a las entrantes y salientes que tiene el encéfalo

quinta semana del desarrollo, la corteza cerebral presenta las zonas ventricular, intermedia y marginal; para la semana 8 ya se distingue en las paredes corticales laterales una estratificación que de profunda (contacto con los ventrículos laterales) a superficial (contacto con las meninges) permite identificar las siguientes zonas: ventricular, subventricular, intermedia 2 (futura sustancia blanca), intermedia 1, placa cortical y zona marginal. Esta zonificación presenta características diferentes de acuerdo con cada región cortical en particular.

Comisuras cerebrales

Las comisuras cerebrales son haces de fibras que conectan entre sí a los hemisferios cerebrales. Algunas de ellas utilizan la lámina terminal como sitio de cruce entre un hemisferio y otro. La lámina terminal, que representa el límite rostral del tercer ventrículo, es la parte del telencéfalo que une a las vesículas telencefálicas y su localización corresponde al sitio de cierre del neuroporo craneal.

De las comisuras que atraviesan la lámina terminal, la primera que aparece es la comisura anterior, la cual se puede identificar ya a la séptima semana del desarrollo; ella conecta la corteza olfatoria de ambos hemisferios. Para la semana 9 aparecen la comisura del hipocampo (fórnix), que conecta los hipocampos (arquipalio) derecho e izquierdo, y el cuerpo calloso, la comisura más importante, que a su vez conecta las regiones derecha e izquierda del neopalio. El cuerpo calloso presenta una gran expansión y adquiere una forma curvada; su formación se completa hacia finales del cuarto mes de embarazo.

Las comisuras que no utilizan la lámina terminal como vía de paso son la habenular y la posterior, situadas rostral y dorsal a la epífisis, respectivamente; ellas lo hacen a través de la placa del techo del diencéfalo. El quiasma óptico es otra de las comisuras que utiliza también al diencéfalo como conexión al cruzarse (decusación) las fibras de los nervios ópticos que llevan la información de los campos ópticos nasales (**Figura 24-28**).

REGULACIÓN MOLECULAR DEL DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

> El sistema nervioso central tiene un fino y complejo control molecular en el que participan diferentes genes que son responsables de la diferente expresión del tubo neural en sentido cefalocaudal y dorsoventral.

El control molecular del desarrollo del sistema nervioso central es mucho más complejo que el que aquí se presenta; este apartado pretende simplificar dicho control.

Patrón craneocaudal. En el ectodermo dorsal se expresa BMP-4, la cual impide al ectodermo tomar características neurales. Cuando la nogina, cordina y folistatina producidas por la notocorda (que actúa como inductora neural) inhiben la acción de la BMP-4, el ectodermo así inducido se determina hacia neuroectodermo, y se organiza de esta manera la placa neural, que continúa su desarrollo para formar el tubo neural. Otros inductores neurales implicados en el desarrollo de las porciones craneales del sistema nervioso central están representados por la zona limitante, la placa precordal y el endodermo visceral anterior; los dos últimos, junto con la notocorda, determinan la formación del prosencéfalo. La presencia y distribución de *Wnt-8* y *OTX-2* caracterizan al prosencéfalo/mesencéfalo, mientras que *Wnt-8* y *GBX-2* lo hacen con el rombencéfalo/médula espinal. Posteriormente, la cresta neural anterior, junto con *FGF-8* y *SHH*, establecen la formación del telencéfalo, mientras *FOXG-1* se relaciona con el desarrollo de los hemisferios cerebrales. La zona limitante con *SHH* determina la formación del tálamo. La segmentación de la médula espinal está dirigida por *FGF-8*, que en ese sitio procede básicamente del mesodermo somítico.

Otra región importante como centro señalizador es el organizador ístmico (**Figura 24-11**), estructura anular localizada en la región que separará el mesencéfalo del rombencéfalo. Rostral al organizador ístmico, la influencia de *Wnt-1* contribuye a la organización del prosencéfalo/mesencéfalo, mientras que caudal a él la influencia del *FGF-8* lo hace a la del rombencéfalo.

En la aparición del patrón craneocaudal del sistema nervioso central también están involucrados los genes de homeosecuencia *OTX-2*, *GBX-2*, *LIM-1*, *Engrailed 1* y *2*, *EMX-1* y *2* y *HOX*, además de otros como *GBX-1*, que se expresan de manera superpuesta en diversas regiones del tubo neural. En general, *OTX-2*, *LIM-1*, *EMX-1* y *2*, entre otros, actúan para determinar el prosencéfalo y mesencéfalo, mientras que *GBX-2* y *HOX* lo hacen para el rombencéfalo y la médula espinal. En la determinación del rombencéfalo están involucrados además el ácido retinoico y la folistatina.

Patrón dorsoventral. Inicialmente, en toda la superficie de la placa neural se están expresando *PAX-3*, *PAX-7*, *MSX-1* y *MSX-2*; dicha expresión debe modificarse para que se puedan establecer las regiones sensitivas y motoras del tubo neural. La notocorda expresa *SHH*, que actúa sobre el neuroectodermo suprayacente y lo induce para que forme la placa del suelo; la placa ahora se convierte también en un centro emisor de SHH. Esta molécula señalizadora inhibe la acción de *PAX-3* y *PAX-7*, y hasta donde se extiende esta acción inhibidora permite que el tubo neural "se ventralice" organizando así la región motora. La acción de *BMP-4* y *BMP-7*, que siguen siendo producidas por el ectodermo no neural adyacente, permite que se establezca la placa del techo, que facilita la acción de *PAX-3* y *PAX-7* (que escapan a la acción inhibitoria de *SHH*) y de *MSX-1* y *MSX-2* como moléculas dorsalizantes, estableciéndose así la región sensitiva (**Figura 24-29**).

Como se puede observar, el desarrollo del sistema nervioso es muy complejo y requiere de la interacción de múltiples tejidos del embrión que deben tener una perfecta armonía en el espacio y el tiempo. Si hay algún fallo en cualquiera de los tejidos que participan, es muy fácil que se presente un error de la morfogénesis del tubo neural a cualquiera de sus niveles que afecte no solo la morfología y funcionamiento del sistema nervioso central, sino también a otros órganos y tejidos supeditados al control de este sistema (**Alteraciones congénitas del sistema nervioso**).

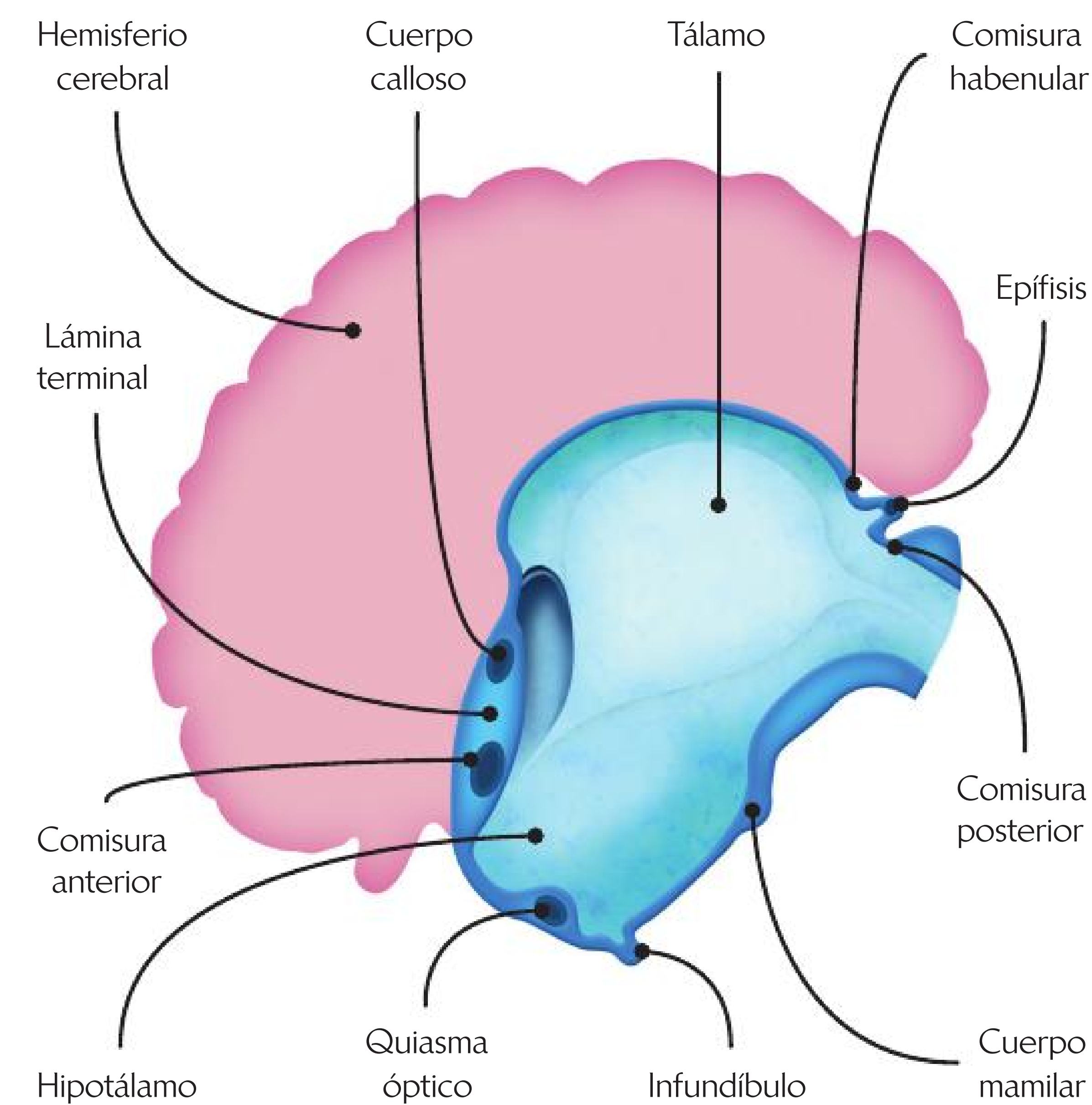
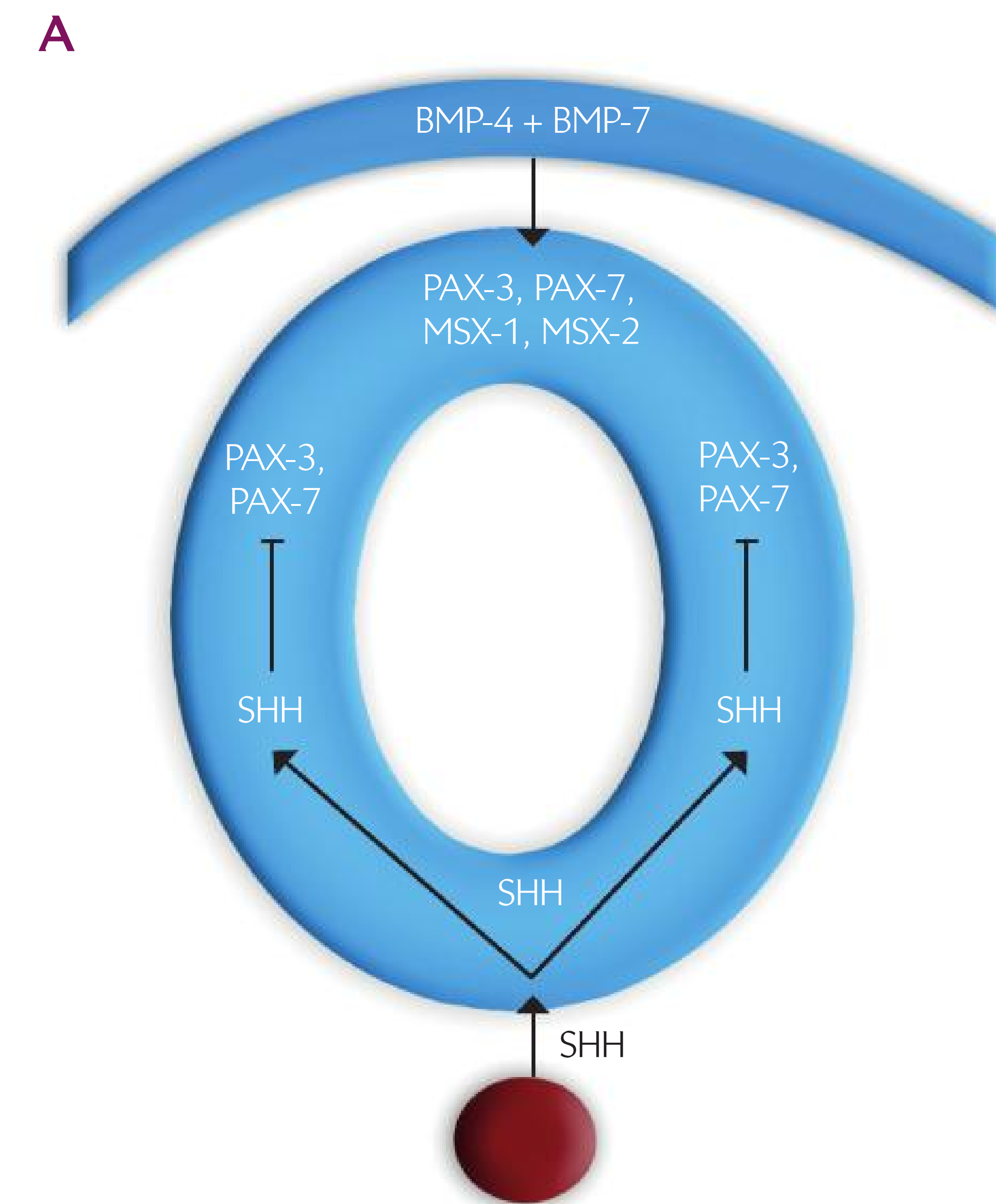


Figura 24-28. Comisuras cerebrales. Las comisuras cerebrales principales utilizan la lámina terminal para conectar ambos hemisferios cerebrales; la habenular y la posterior lo hacen a través de la placa del techo del diencéfalo



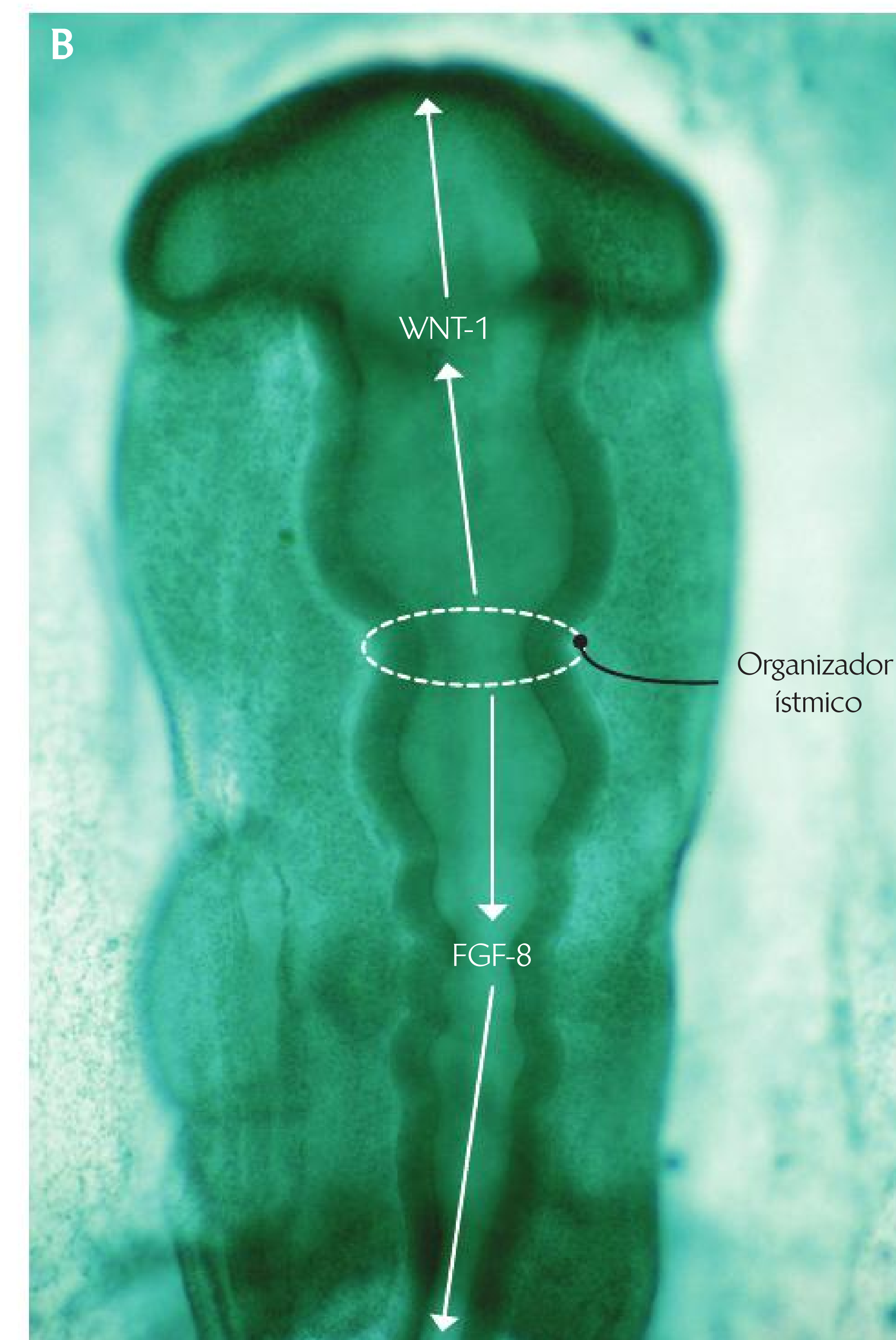


Figura 24-29. Regulación molecular del tubo neural. **A.** Patrón dorsoventral. **B.** Patrón cefalocaudal. Para una explicación más detallada, véase el texto

ALTERACIONES CONGÉNITAS DEL SISTEMA NERVIOSO

Los defectos congénitos del sistema nervioso ocupan uno de los primeros sitios entre las anomalías congénitas, con una frecuencia de presentación de 10 por cada 1 000 recién nacidos vivos, y pueden estar relacionados con una neurulación anormal o con una formación anómala o ausente de las estructuras que lo cubren y protegen.

Los defectos por neurulación anómala se pueden observar tanto en la región craneal como en la espinal (columna vertebral), o presentarse en toda la longitud de este. Cuando la anomalía involucra el defecto de cierre del tubo neural, se habla de *mielosquisis* (médula espinal hendida), en la cual se observan los pliegues neurales no fusionados con falta de formación del conducto ependimario. La longitud puede ser variable y se acompaña de raquisquisis (columna vertebral hendida); debido a que el tubo neural actúa como inductor para la correcta formación de la columna vertebral, cuando ese estímulo falla, ocurre la formación anormal de la vértebra. La gravedad de la lesión depende de la altura a la que los pliegues no hayan cerrado: entre más alto el sitio, mayores las implicaciones neurológicas. La mielosquisis puede ser parcial o abarcar el total de la médula espinal (**Figura 24-30**).

En ocasiones, la bóveda craneal y la piel que recubre al encéfalo se encuentran ausentes total o parcialmente, lo que se conoce como *acrania*. La exposición del encéfalo al líquido amniótico (excencefalia) (**Figura 24-31**) ocasiona la destrucción parcial o total del tejido neural, lo que se conoce como *meroencefalia* o *anencefalia*. Debido a que se trata de un acontecimiento cronológico progresivo en el que la excencefalia es transitoria y precede a la anencefalia, se le conoce como *secuencia de acrania-exencefalia-anencefalia*.

Los embarazos que cursan con anencefalia se acompañan de polihidramnios, ya que los fetos carecen de reflejo de deglución y eso permite la acumulación excesiva de líquido amniótico. Cuando desde la región cefálica hasta la caudal los pliegues neurales no se fusionan, se origina una encefalomielosquisis, que se acompaña de una craneorraquisquisis. Esta y la meroencefalia son incompatibles con la vida extrauterina.

Espina bífida (raquisquisis)

Esta alteración implica a la columna vertebral (defecto óseo) y se relaciona con la formación inadecuada o falta de formación de los arcos vertebrales (neurales). Cuando el defecto se presenta en un cuerpo vertebral aislado o en varios pero que estén cubiertos por la piel y otros tejidos blandos denominado *defecto cerrado*, se trata de una espina bífida "oculta", ya que externamente el aspecto es normal; ocasionalmente se puede observar una mancha oscura o un mechón de pelos en el sitio en cuestión. El defecto en sí puede pasar inadvertido o diagnosticarse de manera incidental al efectuar estudios de imagen por algún otro motivo y no implica disfuncionalidad neurológica, aunque algunos pacientes se quejan de dolor lumbar sobre todo si además de la espina bífida oculta presentan sobrepeso u obesidad.

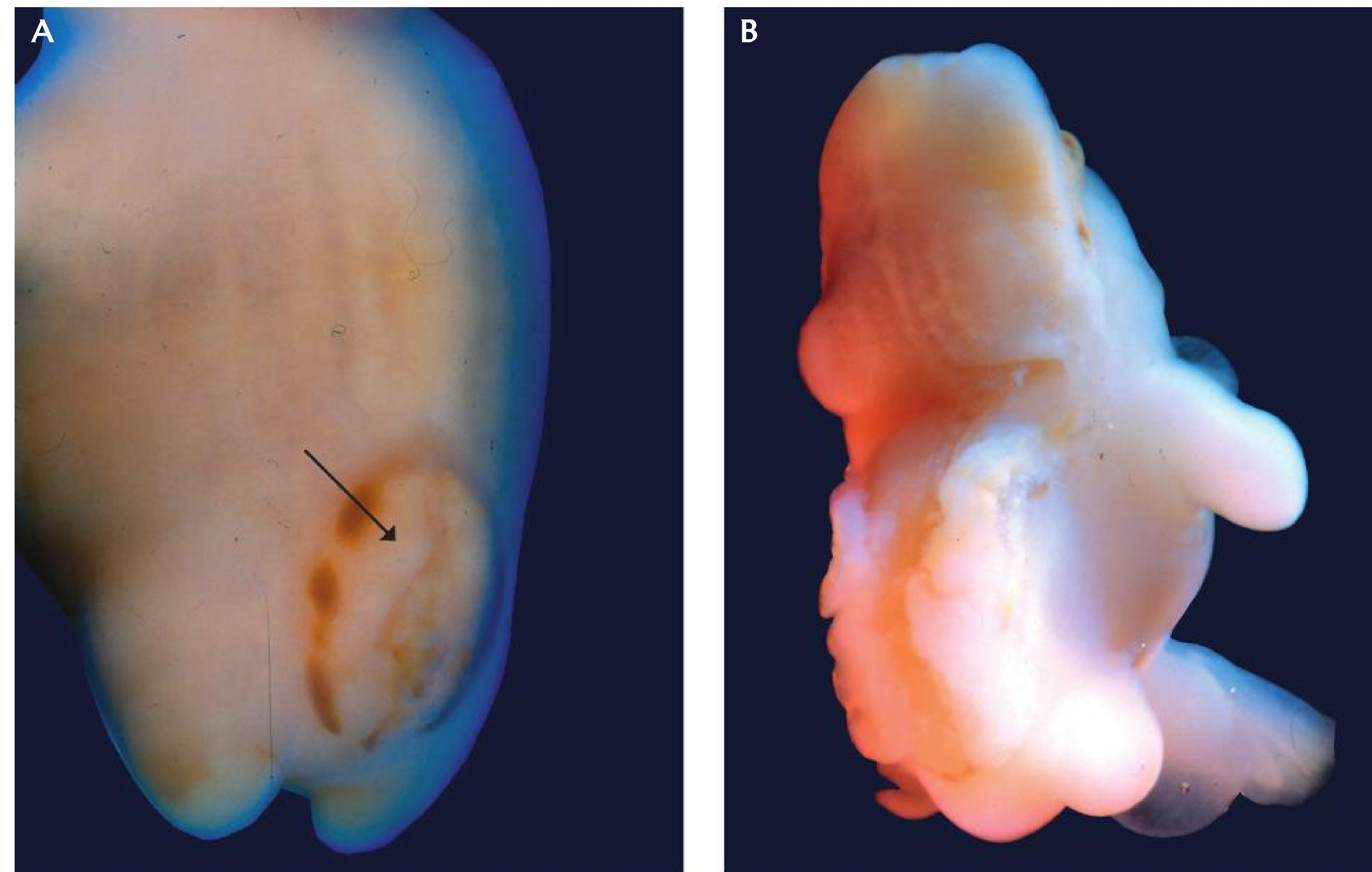


Figura 24-30. Mielorraquisquisis. **A**. Parcial, en un embrión humano de 6 semanas. El defecto del tubo neural (*flecha*) se presentó por la falta de fusión de los pliegues neurales en la región lumbosacra, lo que deja expuesto el tejido nervioso. **B.** Total, en un embrión humano del estadio 15 (quinta semana); nótese la apertura total del tubo neural

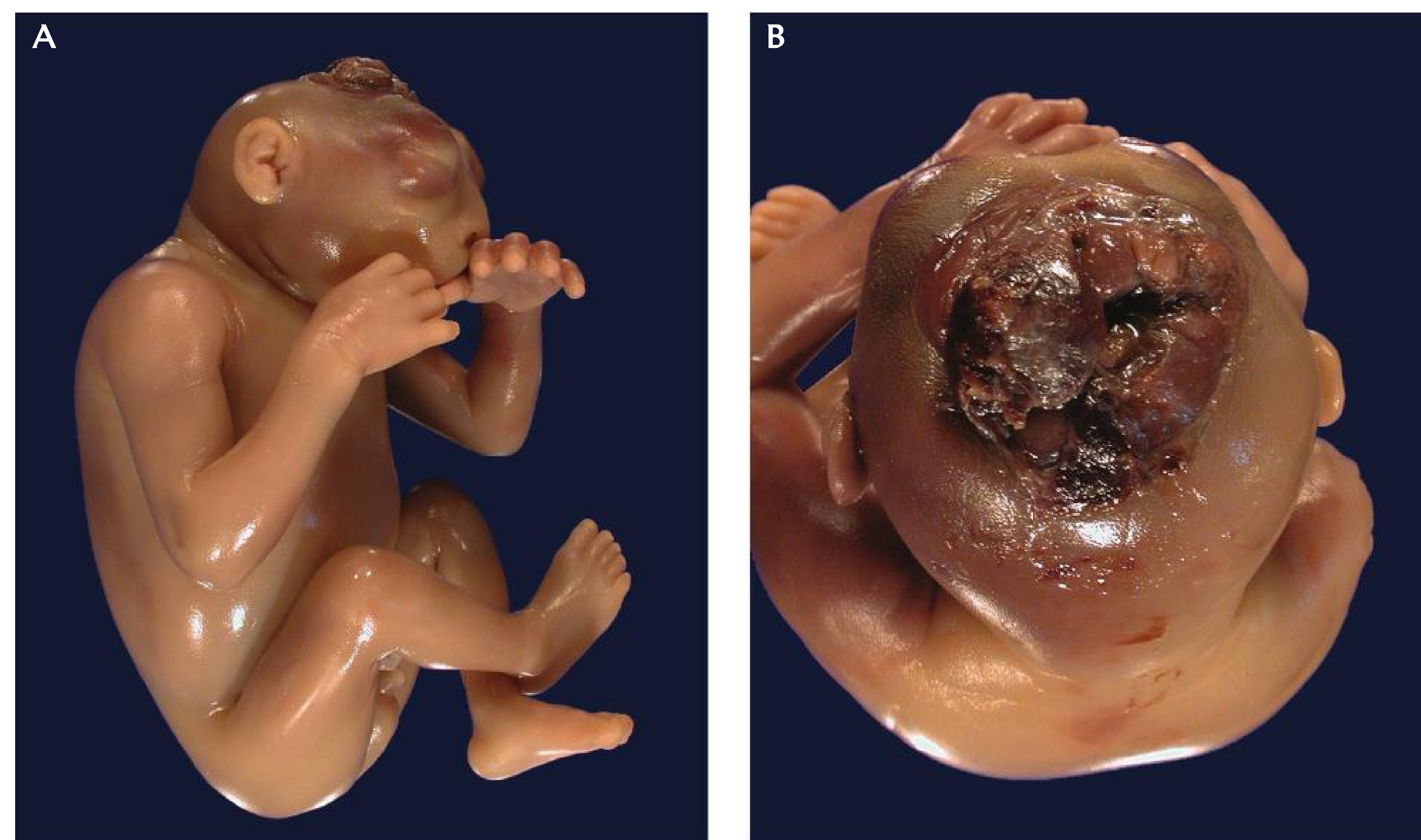


Figura 24-31. Feto humano masculino de 17 semanas con meroencefalia. **A.** Panorámica de una vista lateral del feto. **B.** Vista coronal del feto. Este defecto del tubo neural se debe a la falta de cierre del neuroporo craneal, por lo que las porciones más rostrales del tubo neural permanecen abiertas. La formación de los hemisferios encefálicos generalmente está ausente o es bastante anómala. La acrania se explica por la falta del efecto inductor del cerebro sobre el mesénquima cefálico que formaría la bóveda craneal

Cuando la médula espinal o sus cubiertas protectoras (meninges) se hernian a través del defecto óseo, esto origina un meningocele, caracterizado por que la tumoración contiene solo meninges y líquido cefalorraquídeo. Por el contrario, si el saco herniario contiene además de meninges y líquido cefalorraquídeo a la médula espinal, entonces se trata de un mielomeningocele. La espina bífida se puede presentar a cualquier nivel de la columna vertebral, aunque el más frecuente es a nivel lumbosacro. La gravedad está determinada por el nivel de la lesión así como la presencia de piel, y entre más craneal, más grave. La espina bífida oculta es la lesión menos grave, mientras que la mielosquisis es la de mayor gravedad; entre ellas se encontrarían el meningocele y el mielomeningocele (**Figura 24-32**).

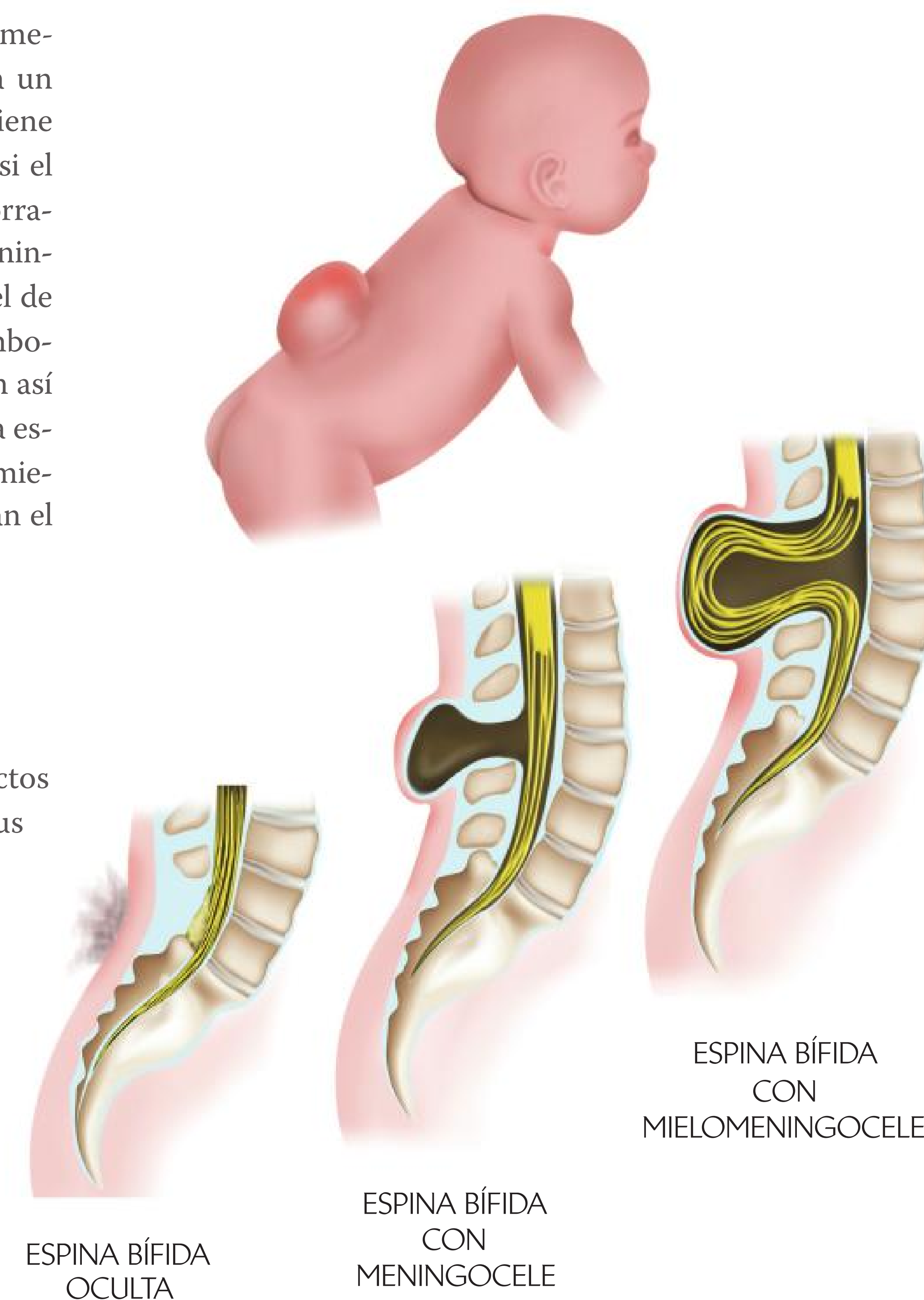


Figura 24-32. Muestra de diferentes tipos de espina bífida. La gravedad depende del grado y la localización del defecto (*véase* texto)

Encefalocele (craneosquisis)

En la región cefálica pueden también presentarse defectos óseos que permiten la herniación del tejido nervioso, sus cubiertas e incluso del sistema ventricular. La región donde más frecuentemente se observan es a nivel occipital, aunque pueden presentarse a cualquier nivel. Cuando la herniación comprende solo las meninges y el líquido cefalorraquídeo, se trata de un *meningocele*. En caso de que la tumoración contenga meninges, líquido cefalorraquídeo y tejido nervioso, recibe el nombre de *meningoencefalocele*, y si a lo anterior se agrega la presencia de porciones del sistema ventricular, la anomalía se denomina *meningohidroencefalocele* (**Figura 24-33**).

Los defectos del tubo neural se han relacionado con deficiencias vitamínicas, específicamente con el ácido fólico, lo que ha llevado a campañas de salud pública enfocadas al consumo de suplementos de ácido fólico durante la vida reproductiva de la mujer. La dosis diaria recomendada es de 400 µg por día; sin embargo, la utilización de 5.0 mg por semana ha llevado a un esquema en el que las mujeres muestran mayor cumplimiento. La dosis semanal aumenta las concentraciones tisulares a valores adecuados para la prevención de los defectos del tubo neural.

Craneofaringioma e hipófisis faríngea

El craneofaringioma se desarrolla de los restos que la bolsa hipofisaria puede dejar en su camino desde el techo del estomodeo hasta la silla turca. Se puede localizar en cualquier punto del ascenso, intraóseos o extraóseos. Cuando son funcionales, la sintomatología estará relacionada con las hormonas que produzcan. La hipófisis faríngea se debe a la falta de ascenso de la bolsa hipofisaria.

Secuencia de Arnold-Chiari

Este conjunto de entidades tiene como elemento disparador el que la médula espinal se encuentre fijada (anclada) a la región sacra de la columna vertebral. Como la diferencia en la tasa de crecimiento de la médula espinal comparada con la columna vertebral hace que la médula más corta sea traccionada por la columna vertebral –lo que lleva a que el bulbo raquídeo y en ocasiones el cerebelo, al ser "jalados" por la médula espinal, se hernien y obstruyan el agujero occipital–, se origina una obstrucción a la circulación del líquido cefalorraquídeo y se desarrolla hidrocefalia. El tratamiento consiste en liberar a la médula espinal en la porción caudal y reducir (resolver) la herniación de tejido nervioso para restituir la libre circulación del líquido cefalorraquídeo. El nombre actual para esta patología es el de *secuencia* en lugar del de *síndrome* de Arnold-Chiari, ya que las alteraciones son consecuencia de una anomalía primaria que actúa como disparadora de las anomalías secuenciales que se presentan.

Ventriculomegalia (hidrocefalia)

Cualquier situación que interfiera con la circulación o reabsorción del líquido cefalorraquídeo puede causar una acumulación de líquido en el sistema ventricular (ventriculomegalia) y un posterior aumento de volumen de la cabeza conocido como *macrocráneo* o *macrocefalia* (**Figura 24-34**). Si el problema reside en un defecto en la reabsorción, se denomina

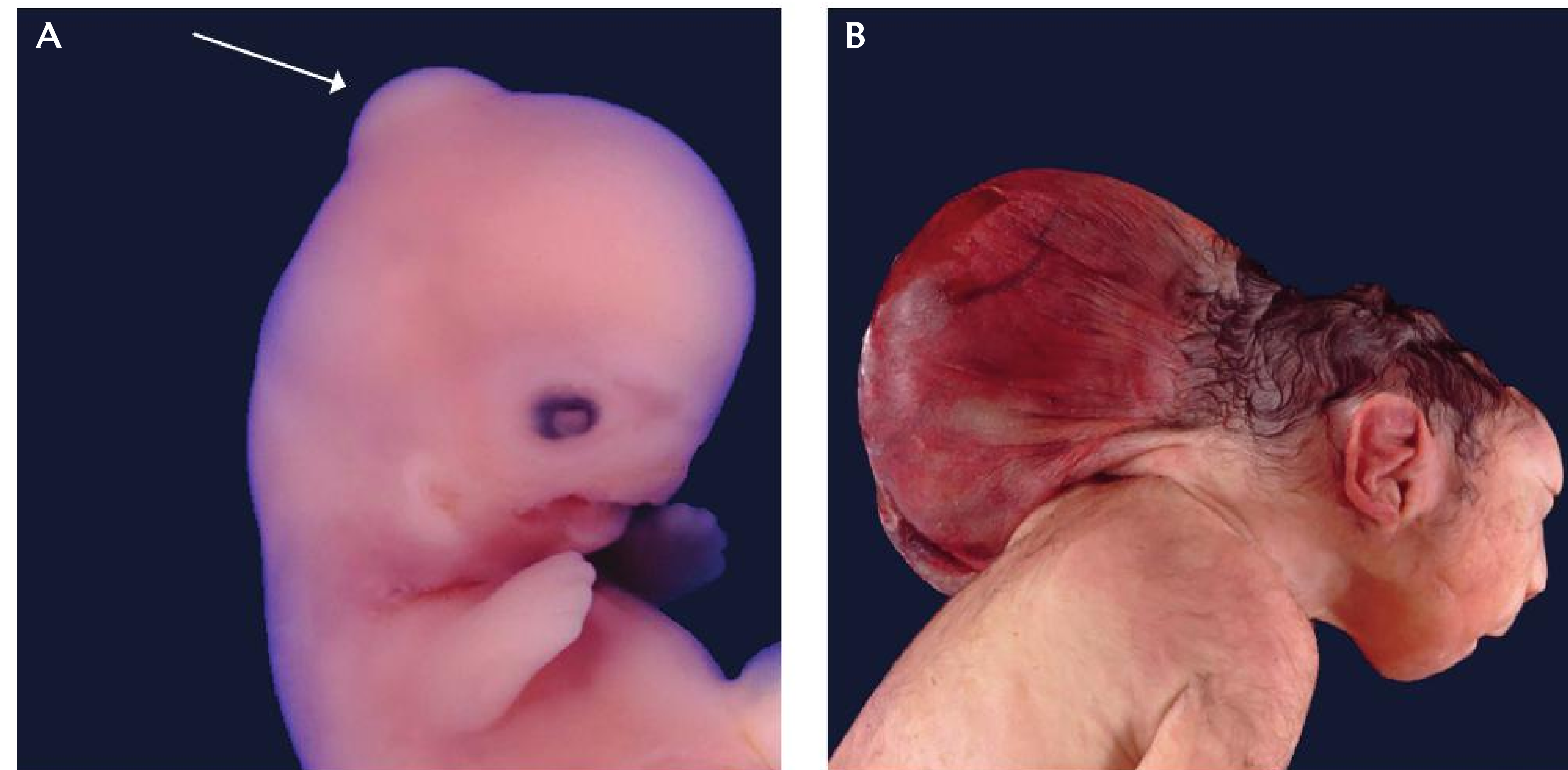


Figura 24-33. Encefalocele occipital. **A.** Embrión humano del estadio 18 de la séptima semana con meningocele. La herniación de los tejidos se debe a una formación inadecuada de la bóveda craneal. La región más frecuentemente afectada es la occipital, aunque puede presentarse en cualquier otro sitio. **B.** Feto humano del sexo masculino de 25 semanas con encefalocele occipital; nótese la aparente microcefalia debida a la salida del tejido encefálico de la cavidad craneal

hidrocefalia comunicante (externa); por el contrario, si lo afectado es la circulación por obstrucción (lo más frecuente es a nivel del acueducto cerebral), se le clasifica como *hidrocefalia no comunicante* (interna). El tratamiento consiste en normalizar los volúmenes de líquido cefalorraquídeo, derivando hacia la circulación venosa o cavidad peritoneal parte del líquido.

Hidranencefalia

Es una anomalía rara resultante de un proceso destructivo del parénquima cerebral en el cual ambos hemisferios se encuentran parcial o totalmente ausentes. La falta de parénquima cerebral es reemplazada por líquido cefalorraquídeo. La preservación de los lóbulos cerebrales, ganglios basales y diencéfalo es variable. El cerebelo y el tallo cerebral generalmente están intactos, lo que lleva a que al nacimiento la apariencia de los bebés sea normal. El origen de la hidranencefalia se considera una *disrupción* (mecanismo de formación de defectos congénitos) causada probablemente por una isquemia *in utero* de las regiones irrigadas por las arterias carótidas. Las estructuras quísticas se pueden observar por transiluminación.

Síndrome de Smith-Lemli-Opitz

Se caracteriza por un retraso en el crecimiento prenatal y posnatal, microcefalia, retraso mental grave, defectos faciales, hipospadias y sindactilia entre los dedos del pie 2 y 3. Se acompaña de la mutación del gen de la 7-dehidrocolesterol-reductasa (11q12-q13), lo que provoca una disminución del colesterol y un aumento del 7-dehidrocolesterol. También están involucrados *SHH*, *SIX3*, *TGIF* y *ZIC2*.



Figura 24-34. Feto humano del sexo femenino de 19 semanas de gestación, con macrocefalia debido probablemente a hidrocefalia. Nótese la desproporción cefalocorporal

Holoprosencefalia

Es la anomalía del desarrollo del prosencéfalo más frecuente y resulta de una disminución importante en el número de células de la línea media, lo que clarifica la amplia gama de defectos que se observan. En su forma más grave solo se desarrolla una vesícula telencefálica central en lugar de las dos laterales, como normalmente ocurre; se encuentran también afectados los componentes olfatorios y sus estructuras asociadas (hipocampo, cuerpos mamilares); en ocasiones el cuerpo calloso es anormal. En la región facial resultan anómalas las estructuras derivadas del proceso frontonasal, lo que se puede traducir en cebocefalia (narina única) y ciclopia. En las formas leves y medias del defecto, las anomalías tienden a ser menos evidentes (**Figura 24-35**).

Esquizencefalia

Este defecto poco frecuente de la migración neuronal se caracteriza por hendiduras llenas de líquido cefalorraquídeo delimitadas por bordes de sustancia gris (labios). La hendidura se extiende a todo lo largo del hemisferio cerebral, desde la capa ependimaria hasta la periferia del cerebro. Las hendiduras pueden ser unilaterales o bilaterales. En la esquizencefalia tipo I, los labios están fusionados, mientras que en la de tipo II, están separados. Aproximadamente el 50% de los casos se acompañan de convulsiones.

Microcefalia

Es un desarrollo anormalmente pequeño del encéfalo (microencefalia), lo que se refleja en un tamaño disminuido de la cabeza (microcefalia) (**Figura 24-36**). Entre sus causas se aceptan: anomalías cromosómicas como el síndrome de Down; infecciones virales intrauterinas causadas por citomegalovirus y virus del Zika, rubéola y varicela; infestaciones parasitarias como la toxoplasmosis; y exposición a medicamentos, alcohol y químicos tóxicos. La fenilcetonuria materna mal controlada también se ha relacionado con microcefalia. La microcefalia posnatal es causada por pancraneosinostosis, debido a la fusión temprana de todas las suturas craneales que impide la expansión de la cabeza a pesar del crecimiento encefálico. El tratamiento de reapertura de las suturas es recurrente, ya que estas tienden a soldarse de nuevo. La frecuencia de microcefalia debida a factores genéticos es de 1 por cada 30 000-50 000 recién nacidos vivos y de 1 por cada 10 000 en la microcefalia por otras causas.

Agenesia del cuerpo calloso

Es un defecto de la línea media en la cual hay ausencia total o parcial del cuerpo calloso. El cuerpo calloso es la comisura más grande formada por fibras mielinizadas de axones que comunican los hemisferios izquierdo y derecho. La agenesia del cuerpo calloso no es una patología mortal, pero se asocia con grados variables de alteración intelectual.





Figura 24-35. Holoprosencefalia. **A.** Ciclopia en un feto humano del sexo femenino de 10 semanas. **B.** Cebocefalia en un feto humano del sexo masculino de 12 semanas. Ambos defectos resultan de la disminución de tejido en la línea media

Lisencefalia

Se debe a una migración neuronal incompleta entre el tercer y cuarto mes de desarrollo. Los pacientes con lisencefalia presentan una superficie cerebral lisa, acompañada de paquigiria (circunvoluciones gruesas) y agiria (ausencia de circunvoluciones), ventrículos ensanchados y defectos del cuerpo calloso. Los recién nacidos se ven normales, pero después presentan retraso mental grave. La frecuencia es de 1 por cada 100 000 recién nacidos vivos.

SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

El sistema nervioso periférico está formado por los nervios espinales o raquídeos, los nervios craneales y el sistema nervioso autónomo, con sus divisiones simpática y parasimpática. Se origina de diferentes fuentes: neuroepitelio, cresta neural y placodas ectodérmicas cervicocraneales.

Formación y crecimiento neuronales

Las prolongaciones de los neuroblastos, llamadas *neuritas*, organizan las dendritas y el axón, el cual crece de manera considerable para hacer sinapsis con su sitio diana. En las neuritas (dendritas o axones) se identifica el llamado *cono de crecimiento*, el cual emite prolongaciones (filópodos con grandes cantidades de actina) que "exploran" la ruta a seguir. Esa ruta que los llevará hasta su sitio final está marcada por moléculas atrayentes y moléculas repelentes. Un ejemplo de moléculas atrayentes son las netrinas que guían los axones, mientras que entre las repelentes se encuentran las *slits*, semaforinas y efrinas. Las moléculas repelentes le marcan a las neuritas en crecimiento una especie de "corredor" que será interpretado como "avanzar, retroceder o cambiar de dirección". Otras moléculas que se han relacionado con la orientación de las neuritas son SHH (atrayente) y BMP (repelente). Se acepta la existencia de un cono de crecimiento precursor (pionero) que marca el camino que después será seguido por otros axones. También en el ambiente que rodea a las neuritas existen señales que les marcan la ruta, como la porción caudal de las somitas (repelente para neuritas y células de la cresta neural) y la laminina y fibronectina (atrayentes). Las moléculas de adhesión celular, como las cadherinas, han sido señaladas como coadyuvantes en la migración y alargamiento de las neuritas. En el desarrollo neuronal normal se observa también la apoptosis, que regula la cantidad final de neuronas que hacen sinapsis con su tejido diana.

Nervios raquídeos (espinales)

Los nervios raquídeos comienzan su formación al final de la cuarta semana con el crecimiento de los axones de los neuroblastos motores de la placa basal. Se originan de manera segmentaria de la médula espinal. Son de función mixta sensitiva y motora y son mielinizados como el resto del sistema nervioso periférico por las células de Schwann, un derivado de la cresta neural. Sus ramos motores provienen de neuronas situadas en las astas anteriores de la médula espinal (columnas motoras), y abandonan la médula espinal como la raíz ventral, que se unirá con la raíz dorsal (preganglionar); se constituyen así los nervios raquídeos (**Figuras 24-37 y 24-38**). Estos salen de la columna vertebral a través de los agujeros de conjunción. Los nervios raquídeos llevan información motora a sus tejidos diana y regresan información sensitiva de esas mismas regiones, la cual antes de llegar a la médula espinal efectúa una sinapsis en su ganglio raquídeo (también derivado de la cresta neural) correspondiente. Las fibras sensitivas posganglionares a su vez efectúan su sinapsis en neuronas localizadas en las astas posteriores de la médula espinal (columnas sensitivas). Se establecen así los arcos reflejos si entre el estímulo y la respuesta no median interneuronas (neuronas de asociación); por el contrario, si se involucran las interneuronas, la información será procesada por otros centros, originando respuestas más elaboradas.



Figura 24-36. Feto humano del sexo masculino de 24 semanas con microcefalia

A los nervios raquídeos se les agregan fibras preganglionares del sistema nervioso autónomo (más adelante), que los utilizan para alcanzar sus destinos. El origen segmentario de los nervios raquídeos se manifiesta en la inervación sensitiva que ellos hacen de las distintas regiones corporales, los llamados *dermatomos*; estos permiten trazar el origen de su inervación y representan una valiosa fuente de información clínica en caso de lesiones neurológicas (**Figura 24-39**).

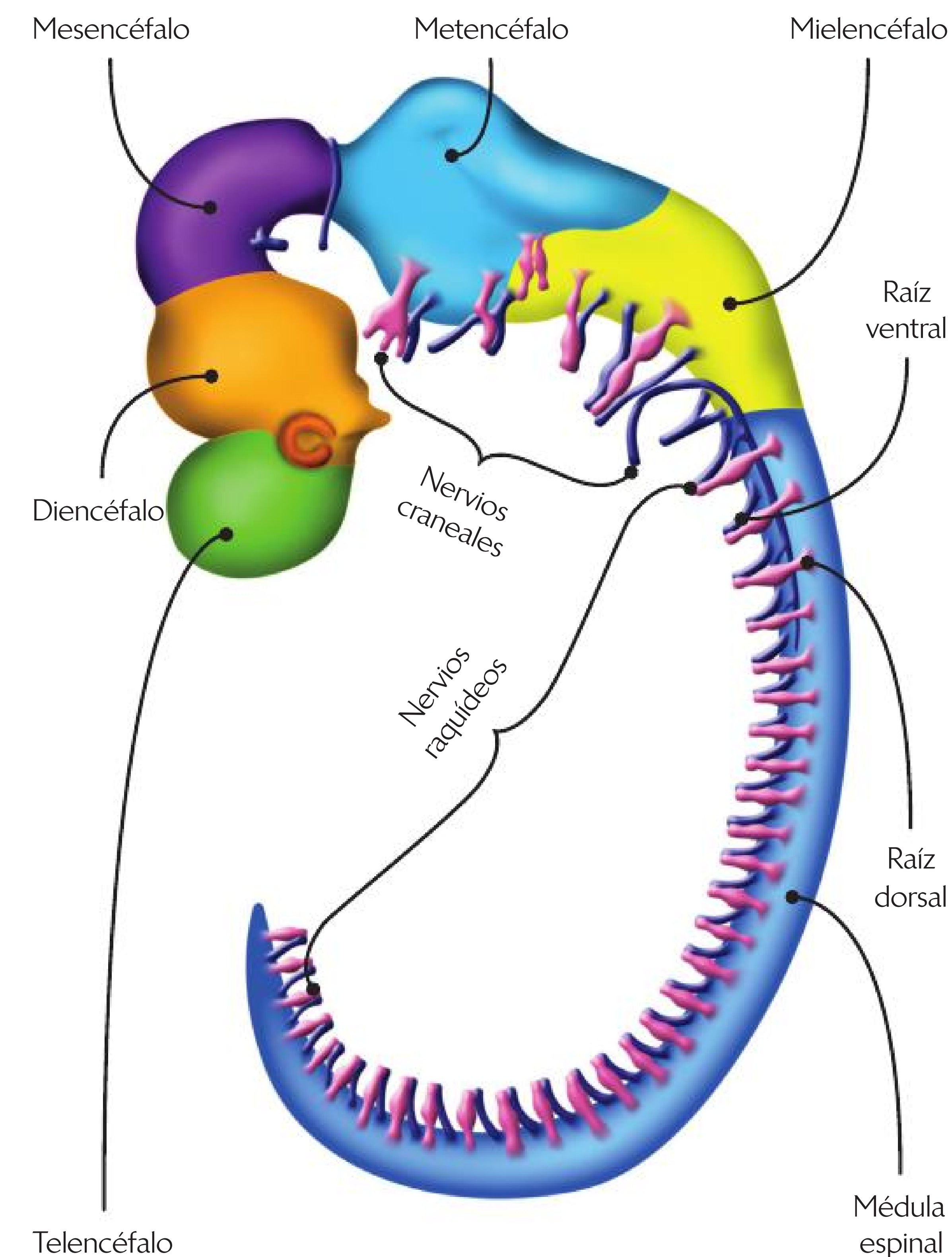


Figura 24-37. Desarrollo de los nervios craneales y espinales. Vista sagital izquierda del tubo neural del final de la quinta semana

Los pares V, VII, IX y X son nervios mixtos, con componentes sensitivos y motores, e inervan los arcos faríngeos.

Los pares I, II, VIII y XI son nervios exclusivamente sensitivos. El par VIII (auditivo) consta de dos haces: los nervios vestibular y coclear, que se originan de los conductos semicirculares y del conducto coclear. El XI par (espinal) tiene dos orígenes: la raíz dorsal, que es una prolongación posterior del par X, y la raíz raquídea, que surge de los primeros cinco o seis segmentos cervicales de la médula espinal; inervan los músculos del paladar blando, la musculatura intrínseca de la laringe y los músculos esternocleidomastoideo y trapecio.

Los ganglios sensitivos de los nervios craneales V (trigémino), VII (facial), VIII (auditivo), IX (glosofaríngeo) y X (vago) tienen un origen dual, ya que son formados por células de la cresta neural y células de las placodas ectodérmicas, entre ellas las epifaríngeas (epibranquiales), que, siendo un total de cuatro, se observan desde la cuarta semana como engrosamientos en las porciones dorsales a los surcos faríngeos; interviene además la placoda del trigémino, situada entre las placodas epifaríngeas y la placoda de la lente. En los ganglios, las neuronas pueden ser formadas por tejido proveniente tanto de la cresta neural como de las placodas; sin embargo, las células gliales se forman exclusivamente de células de la cresta neural. El componente parasimpático de los nervios craneales III (oculomotor), VII, IX y X se origina de células de la cresta neural.

Nervios craneales

Los nervios (pares) craneales se desarrollan entre la quinta y sexta semana. Son doce y, a diferencia de los nervios raquídeos, que tienen una organización segmentaria y son mixtos, los nervios craneales no tienen disposición segmentaria y algunos son exclusivamente sensitivos, otros exclusivamente motores y otros sí son mixtos (**Figura 24-37**).

Con excepción del I par (olfatorio) y el II par (óptico), cuyos orígenes son externos (de la mucosa olfatoria que se forma de la placoda nasal y de la retina, respectivamente), el resto de los nervios craneales se originan de núcleos situados en el tallo encefálico. El I par está formado por neuronas bipolares que se diferencian de células del revestimiento epitelial del saco nasal primitivo; constituyen alrededor de 20 haces que, sin mielinizar, terminan en el bulbo olfatorio. El II par está compuesto por más de un millón de fibras nerviosas procedentes de neuroblastos de la retina.

Los pares III, IV, VI y XII son nervios motores, homólogos de las raíces ventrales de los nervios raquídeos. Sus axones se distribuyen en los músculos que se originan de los miotomos de la cabeza (preótico y occipital). El XII par es el que más se parece a los nervios raquídeos y se forma por la fusión de las raíces ventrales de tres o cuatro nervios occipitales, que salen del bulbo raquídeo e inervan los músculos de la lengua.

Sistema nervioso autónomo

El sistema nervioso autónomo es aquella parte del sistema nervioso periférico que asume las funciones involuntarias del organismo, como la actividad de las glándulas, la motilidad del sistema digestivo, la frecuencia cardíaca, el tono vascular y la actividad de las glándulas sudoríparas (**Figura 24-40**). Se divide en dos partes: el sistema nervioso simpático (T1 a L2) y el sistema nervioso parasimpático (regiones craneal y sacra). Tanto el sistema nervioso simpático como el parasimpático están formados por ganglios y dos tipos de neuronas: las preganglionares y las posganglionares.

Sistema nervioso parasimpático

El sistema nervioso parasimpático, también conocido como *craneosacro*, se relaciona con funciones viscerales anabólicas. Su componente craneal está representado por algunos de los nervios craneales (descritos antes) y su componente sacro abarca de S2 a S4. Las neuronas preganglionares se localizan en la columna visceral eferente a nivel de mesencéfalo, metencéfalo y mielencéfalo, y en la columna intermediolateral de los segmentos sacros de la médula espinal. Debido a que los ganglios parasimpáticos, que también son un derivado de la cresta neural, se forman adyacentes

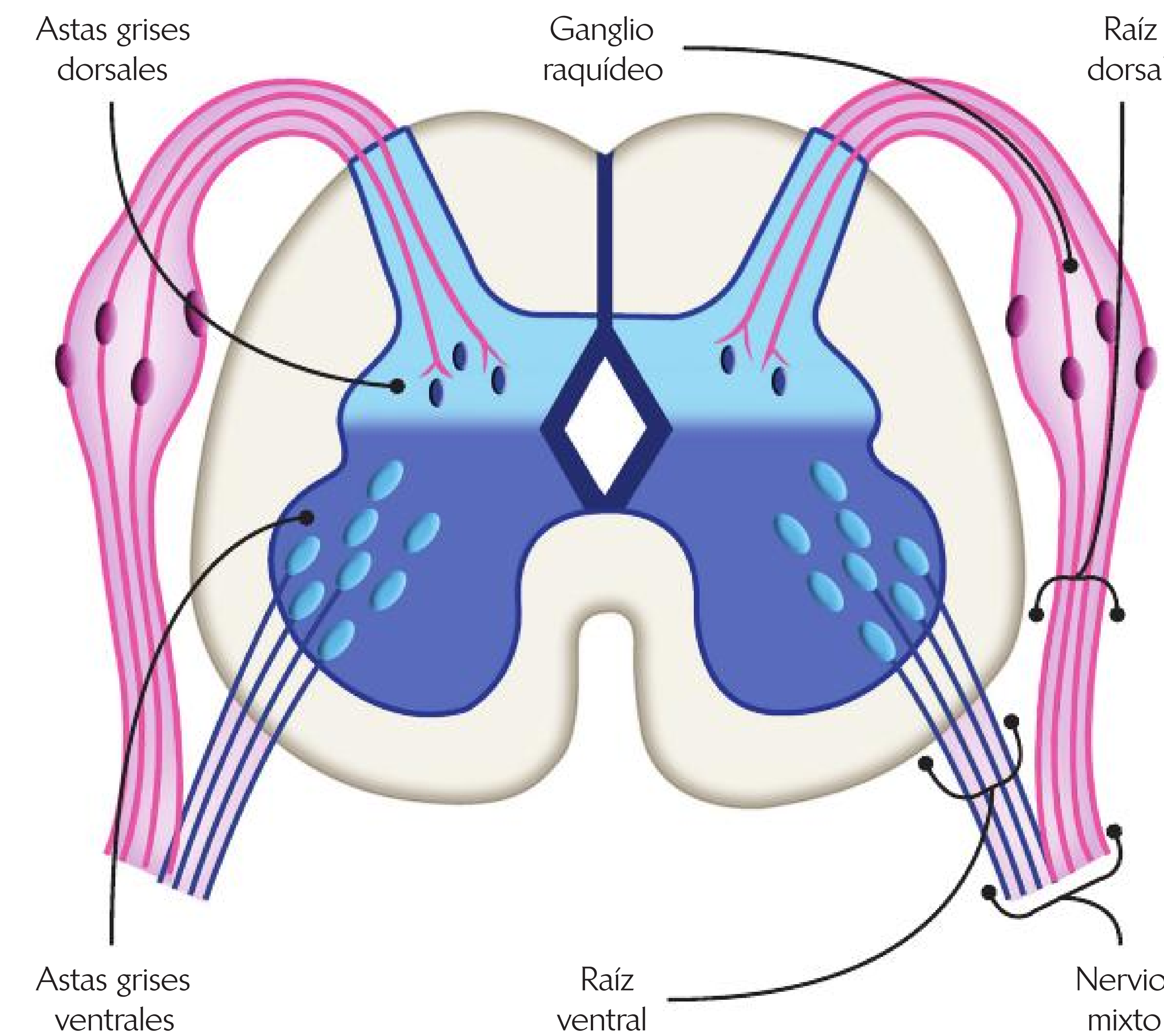


Figura 24-38. Nervios raquídeos. Corte transversal de la médula espinal que muestra las astas grises dorsales y ventrales. A las astas dorsales llegan las fibras nerviosas procedentes de las neuronas de los ganglios raquídeos, que forman la raíz posterior del nervio. En las astas ventrales, las neuronas motoras ahí presentes emiten sus fibras nerviosas que salen formando la raíz ventral del nervio. Una vez que las raíces dorsal y ventral se unen, forman un nervio mixto

a los sitios que van a inervar, las fibras nerviosas parasimpáticas preganglionares son muy largas y las fibras posganglionares relativamente cortas. Las fibras preganglionares de los nervios craneales III, VII y IX hacen sinapsis en los ganglios parasimpáticos y desde ahí sus fibras posganglionares alcanzan sus destinos correspondientes situados en la cabeza. Las fibras parasimpáticas preganglionares del nervio craneal X se unen a las fibras sensitivas y motoras propias del nervio y hacen sinapsis con los ganglios o plexos entéricos parasimpáticos derivados de la cresta neural vagal. Sus fibras posganglionares inervan a órganos como intestino, riñones, glándulas suprarrenales, gónadas, hígado, pulmones y corazón. El vago también inerva estructuras cefálicas. La inervación parasimpática proveniente del segmento sacro alcanza sus destinos en las paredes del colon descendente, sigmoides y recto, e inerva además uréteres, próstata, vejiga, uretra y falo, vía los nervios pélvicos viscerales. Las neuronas posganglionares derivan de la cresta neural y son colinérgicas.

Sistema nervioso simpático

Al sistema nervioso simpático se le llama también *dorsolumbar*, y se relaciona con las situaciones de estrés (**Figura 24-36**). Sus neuronas centrales (preganglionares) se localizan en el asta intermediolateral de los segmentos de T1 a L2-3 de la médula espinal; sus axones mielinizados se unen a la raíz ventral de los nervios raquídeos y los acompañan en su trayecto, y las fibras abandonan al nervio como ramo comunicante blanco. Así, pueden entrar en su cadena ganglionar correspondiente y hacer sinapsis con neuronas autónomas periféricas (posganglionares), o bien, continuar y hacer sinapsis en otra cadena ganglionar o en los ganglios prevertebrales. Los axones no mielinizados de las cadenas ganglionares simpáticas periféricas forman el ramo comunicante gris; estos se reincorporan al nervio raquídeo para llegar a su destino como glándulas sudoríparas, músculos piloerectores o paredes de vasos sanguíneos. Otros forman plexos para llegar a las vísceras correspondientes. A diferencia del sistema parasimpático, en el sistema simpático sus ganglios, que también son un derivado de la cresta neural, se forman alejados de los sitios que van a inervar, por lo que las fibras nerviosas simpáticas preganglionares son cortas y las fibras posganglionares relativamente largas.

El segmento T1-T4 ejerce el control simpático de corazón, tráquea, pulmones, glándulas lagrimales, músculo dilatador de la pupila y mucosa oral y nasal; el segmento T5-T9, mediante los nervios viscerales mayores y el ganglio celíaco, lo hace con los derivados del intestino anterior; T10-T11, a través de los nervios esplácnicos menores y el ganglio aortorrenal, controla el riñón y la suprarrenal; T12, por medio del ganglio mesentérico superior, inerva a los derivados del intestino medio; y por último, L1-L3, gracias a los nervios esplácnicos lumbares y al ganglio mesentérico inferior, llega a los derivados del intestino caudal.

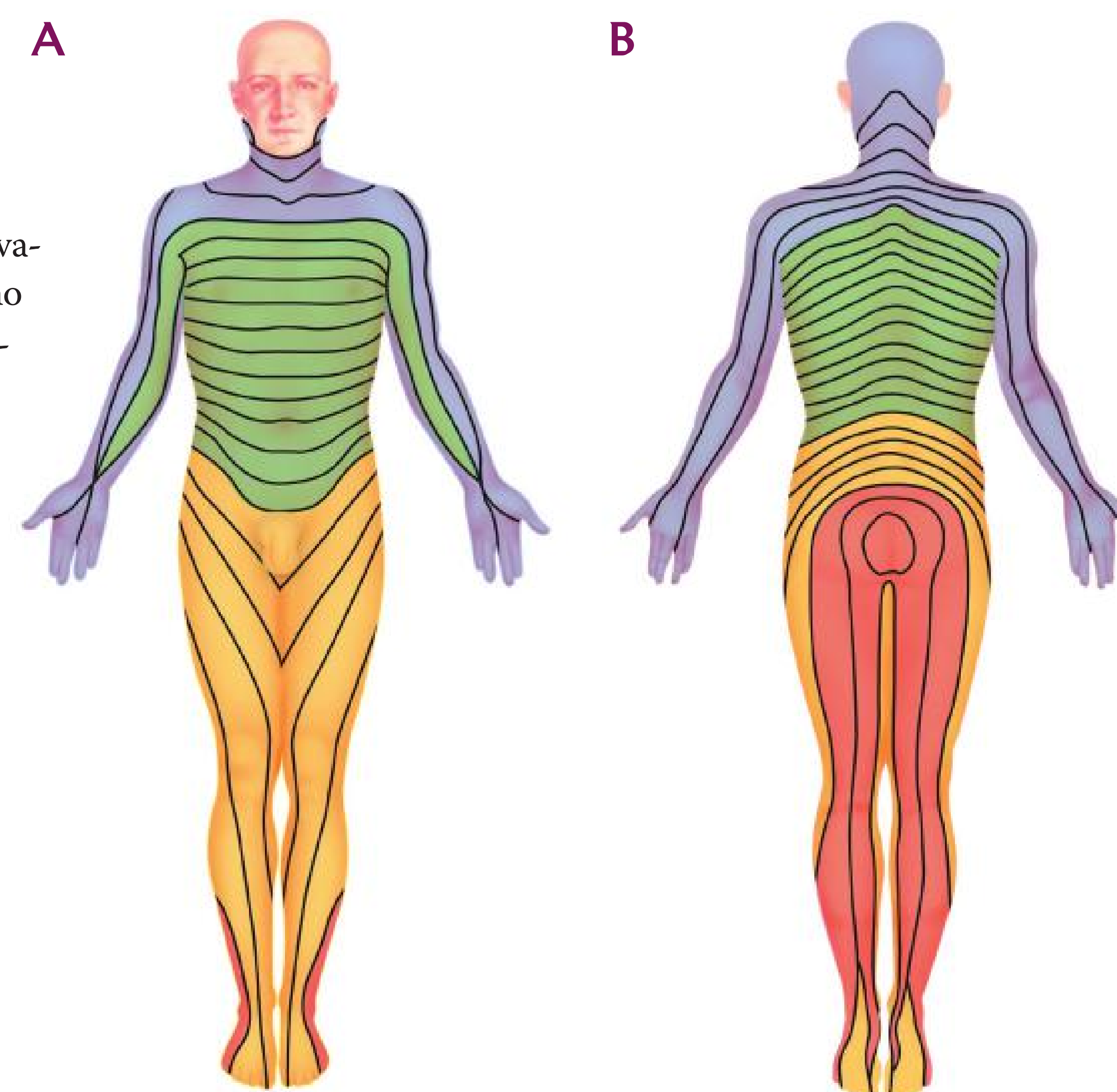


Figura 24-39. Disposición de los dermatomos definitivos. **A.** Vista anterior del cuerpo. **B.** Vista posterior

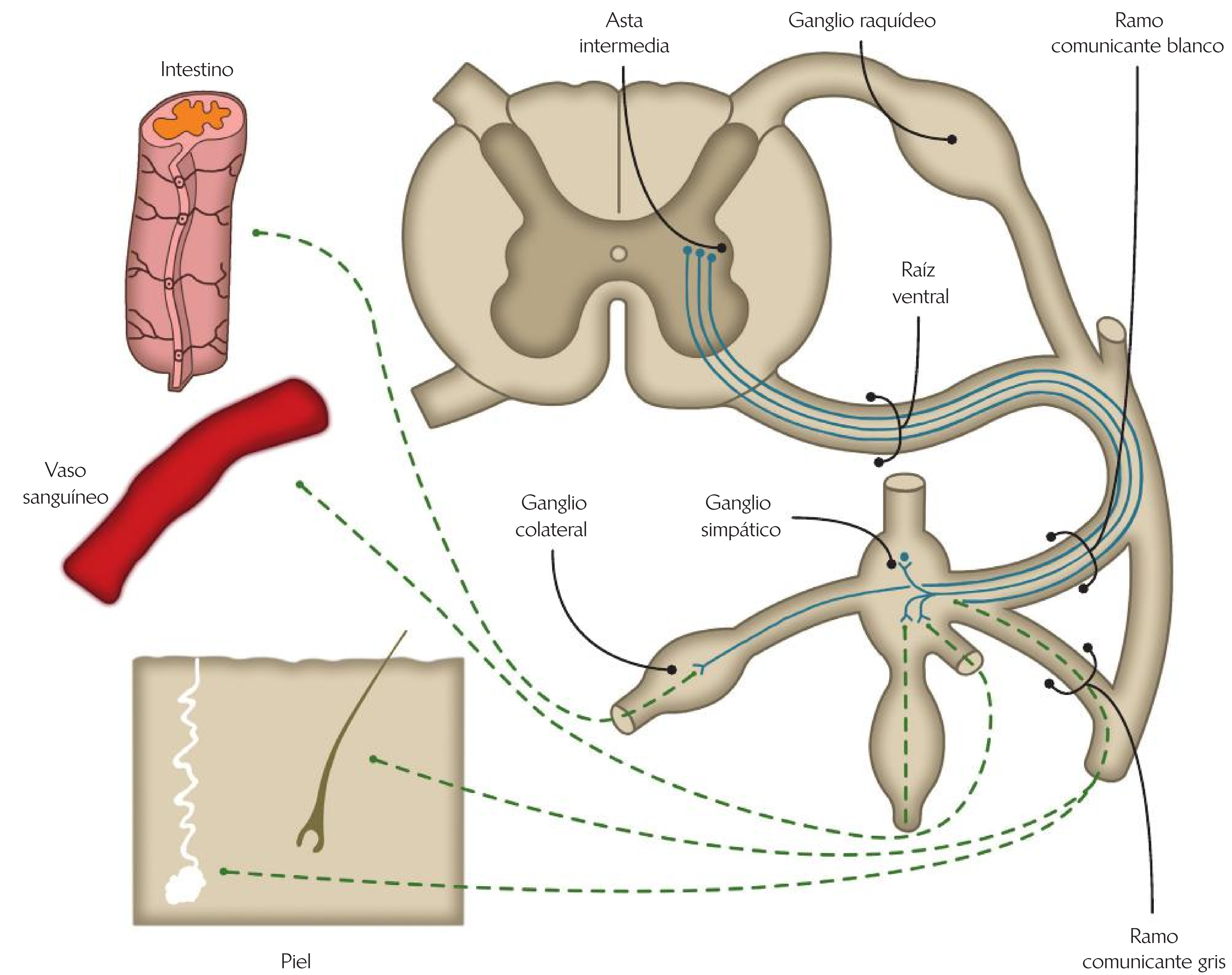


Figura 24-40. Sistema nervioso autónomo. Corte transversal a nivel de la médula espinal torácica. Nótese la posición de las neuronas preganglionares y posganglionares, y el trayecto de fibras nerviosas hacia o desde los ganglios simpáticos

RESUMEN

- La formación del sistema nervioso inicia en la tercera semana del desarrollo con la neurulación, en la que moléculas presentes en el ectodermo, como BMP-4 y BMP-7, son inhibidas en regiones específicas del ectodermo por el SHH secretado inicialmente por la notocorda. Se establece así la placa neural.
- La placa neural da lugar a la formación del surco neural y de los pliegues neurales; estos se aproximan entre sí en la línea media dorsal e inician su fusión en la futura región cervical. De esta manera aparece el tubo neural, abierto en sus extremos cefálico y caudal; las aberturas son los neuroporos craneal y caudal.
- Al cerrarse los neuroporos (día 25 el craneal y 28 el caudal), se establece el tubo encefalomedular, el cual presenta en la cuarta semana en su extremo cefálico las vesículas encefálicas primarias, que se subdividen dando lugar a las cinco vesículas encefálicas secundarias que se observan en la quinta semana. El extremo caudal del tubo tiene un calibre más uniforme y organiza a la médula espinal.
- Las vesículas encefálicas primarias son de rostral a caudal: prosencéfalo, mesencéfalo y rombencéfalo. La primera y la última se subdividen: el prosencéfalo en telencéfalo y diencéfalo (del telencéfalo derivan los hemisferios cerebrales y la lámina terminal); y el diencéfalo en epitálamo, tálamo, hipotálamo e infundíbulo. El mesencéfalo no se subdivide y permanece como tal. Del rombencéfalo provienen el metencéfalo y el mielencéfalo. En el metencéfalo se organizan el cerebelo y el puente, mientras que el mielencéfalo da lugar al bulbo raquídeo. La pared del tubo neural está formada por el neuroepitelio, del que derivan todos los elementos celulares del sistema nervioso central, con excepción de la microglía, que proviene del mesodermo.
- La luz (cavidad) del tubo neural se transforma en el sistema ventricular, por el cual circula el líquido cefalorraquídeo que es producido por los plexos coroideos localizados en los ventrículos laterales (telencéfalo), tercer ventrículo (diencéfalo) y cuarto ventrículo (metencéfalo y mielencéfalo). El acueducto cerebral (mesencéfalo) y el conducto ependimario (médula espinal) carecen de plexos coroideos. El líquido cefalorraquídeo sale de las cavidades por agujeros localizados en el techo del cuarto ventrículo y es reabsorbido hacia la circulación venosa.
- Las células de la cresta neural se desprenden de los bordes de los pliegues neurales inmediatamente antes o después de su fusión y experimentan una profusa migración. Participan en la formación de ganglios raquídeos, ganglios craneales, sistema nervioso autónomo y células de Schwann, entre sus derivados nerviosos, así como en una gran diversidad de otros tejidos, por lo que la cresta neural es considerada la cuarta capa germinativa. Sus defectos dan origen a las neurocristopatías.
- El neuroepitelio se transforma en la zona ventricular, donde las células neuroepiteliales proliferan importantemente para migrar y originar la zona intermedia (sustancia gris), que se localiza periférica a la zona ventricular. Los neuroblastos de la zona intermedia producen axones que se organizan por fuera de ella para constituir la zona marginal, que con la mielinización forma la sustancia blanca. El tubo encefalomedular está rodeado de mesénquima que dará origen a las meninges.
- Mediante fenómenos moleculares, el tubo encefalomedular se estructura en sentido cefalocaudal; el organizador ístmico, el endodermo visceral anterior, la placa precordal y la cresta neural anterior son elementos importantes con este fin. La estructuración también es en sentido ventrodorsal, y en este caso es la notocorda la que inicialmente desempeña un papel importante. La ventralización por la acción de SHH organiza a las placas basales, de función motora, que están comunicadas por la placa del suelo. La acción de *PAX-3, PAX-7, MSX-1* y *MSX-2* determina la formación de las placas alares, de función sensitiva, que a su vez están comunicadas por la placa del techo. El área sensitiva está separada del área motora por el surco limitante.
- Los defectos del tubo neural pueden ser el resultado de una neurulación anómala o de un defecto en sus estructuras óseas protectoras. Entre los primeros se encuentran la meroanencefalia y la raquisquisis, por la falta de cierre del neuroporo craneal y caudal, respectivamente. Cuando el tejido nervioso o sus cubiertas protectoras se hernian a través de defectos óseos, da lugar al meningocele y mielomeningocele (espina bífida quística); cuando el defecto es solo óseo y sin manifestaciones neurológicas, se trata de espina bífida oculta; la localización más frecuente de estos defectos es a nivel lumbar. Si la anomalía se presenta en el cráneo, se trata de meningocele, meningoencefalocele o meningohidroencefalocele; la localización más frecuente de estos es a nivel occipital. Existen otros defectos del sistema nervioso relacionados con alteraciones cromosómicas.

AUTOEVALUACIÓN

Visita el sitio web complementario para resolver las siguientes preguntas:

( ) **1.** En preparación para su migración, las células de la cresta neural se transforman de epiteliales a mesenquimatosas, lo cual se acompaña de una pérdida de moléculas:
a. BMP-4
b. Wnt
c. Fibronectina
d. N-CAM

( ) **2.** Es un defecto de cierre de los arcos vertebrales con protrusión de la médula espinal y meninges:
a. Espina bífida oculta
b. Mielomeningocele
c. Seno dérmico raquídeo
d. Meningocele

( ) **3.** Estructura que origina a la glándula pineal:
a. Piso del telencéfalo
b. Cuarto ventrículo
c. Techo del diencéfalo
d. Placa del piso del diencéfalo

( ) **4.** ¿Qué porción de la hipófisis deriva de la bolsa hipofisaria?
a. Lóbulo anterior
b. Tallo de la hipófisis
c. Neurohipófisis
d. Infundíbulo

( ) **5.** El siguiente es un derivado de las placas alares de la médula espinal:
a. Tabique medio posterior
b. Astas ventrales
c. Sustancia blanca
d. Astas dorsales

( ) **6.** Es una neurocristopatía que presenta cardiopatía congénita:
a. Enfermedad de Hirschprung
b. Asociación CHARGE
c. Síndrome de Waardenburg
d. Neurofibromatosis

( ) **7.** Es una vesícula encefálica primaria:
a. Prosencéfalo
b. Telencéfalo
c. Diencéfalo
d. Mielencéfalo

( ) **8.** Las neuronas de los ganglios raquídeos se originan a partir de:
a. Mesénquima circundante
b. Zona ventricular de la médula
c. Crestas neurales
d. Astas grises dorsales de la médula

( ) **9.** La neurulación ocurre durante las semanas:
a. 2 y 3
b. 3 y 4
c. 4 y 5
d. 5 y 6

( ) **10.** La placa neural se forma del ectodermo inducido por:
a. Notocorda
b. Mesodermo paraaxial
c. Mesodermo lateral
d. Ectodermo superficial

 VISITA EL SITIO WEB Y ENCONTRARÁS:

- Figuras
- Casos clínicos
- Embriofetoteca
- Enlaces de interés
- Lecturas recomendadas



CAPÍTULO 25

DESARROLLO DEL OJO Y EL OÍDO

Isabel García Peláez
Manuel Arteaga Martínez
Laura G. Flores Peña
Alfredo Núñez Castruita
Rodolfo José Martínez Burckhardt
Guillermo Amador Hernández

OBJETIVOS

- Describir la morfogénesis del ojo y del oído.
- Explicar los mecanismos de inducción en la formación de las diferentes estructuras embrionarias y su desarrollo.
- Relacionar los genes, moléculas de señalización y factores de transcripción, con los mecanismos de inducción, la morfogénesis y las alteraciones en el desarrollo.
- Describir algunas de las alteraciones congénitas del ojo y el oído, e identificar su etiología y posible patogenia.

INTRODUCCIÓN

El ojo y el oído son órganos sensoriales complejos situados en la cabeza. El ojo es el órgano de la visión, ya que detecta la luz y transforma la energía lumínica en señales nerviosas que envía al cerebro. El oído es el órgano de los sentidos de la audición y el equilibrio, pues convierte las vibraciones producidas por las ondas sonoras y los cambios de posición y movimientos de aceleración del cuerpo en estímulos nerviosos que se envían al sistema nervioso.

El ojo y el oído están formados por derivados de distintas fuentes embrionarias. El ojo se forma a partir de interacciones coordinadas entre el neuroectodermo, el ectodermo superficial y el mesénquima, cuyo origen es de cresta neural y mesodermo (**Figura 25-1**). **El oído surge del ectodermo superficial, el neuroectodermo, el mesénquima de origen de la cresta neural y el mesodermo** del primero y segundo arcos faríngeos, la primera bolsa faríngea y el primer surco faríngeo.

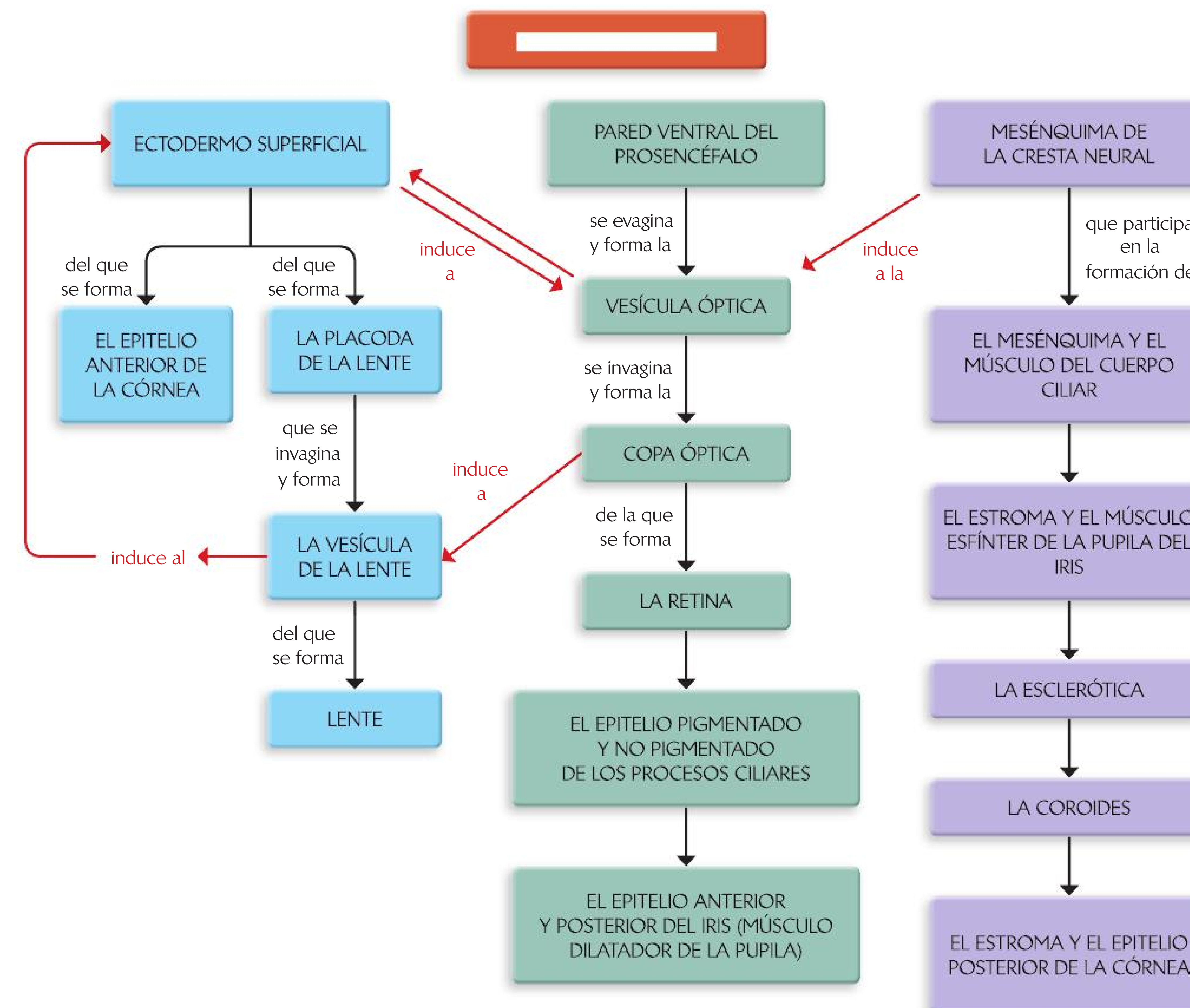


Figura 25-1. Diagrama de flujo del desarrollo del ojo

DESARROLLO DEL OJO

El ojo proviene de diferentes fuentes de origen ectodérmico que interactúan mediante procesos de inducción para formar las estructuras oculares. Del neuroectodermo provienen las vesículas ópticas de las que surgen la retina y los epitelios de cuerpo ciliar y el iris. Del ectodermo superficial se crea la vesícula de la lente (cristalino) y el epitelio anterior de la córnea. De la cresta neural se diferencia el mesénquima que contribuye a la formación del cuerpo ciliar, el iris, la córnea, la esclerótica, la coroides y los anexos del ojo.

El ojo es una estructura esférica llena de humor vítreo y relacionado con sus anexos, que son los párpados, las glándulas lagrimales y la conjuntiva.

La pared del ojo está compuesta por tres capas (**Figura 25-2**):

- **La capa externa, conformada por la esclerótica, el limbo esclerocorneal y la córnea.**
- **La capa media, constituida por la coroides, el cuerpo ciliar y el iris.**
- **La capa interna, formada por la retina.**

Situada entre el iris y el humor vítreo se localiza la lente, sujeta mediante fibras al cuerpo ciliar. Entre la córnea y el iris se ubica la cámara anterior del ojo, y entre la superficie posterior del iris, la lente y el cuerpo ciliar, se encuentra la cámara posterior del ojo. Las cámaras anterior y posterior están llenas del humor acuoso.

La luz penetra en el ojo y atraviesa la córnea, el humor acuoso, la lente y el cuerpo vítreo hasta llegar a la retina, en la que los fotorreceptores, al recibir este estímulo, lo transforman en estímulos eléctricos que se transmiten por las neuronas de la retina y a través del nervio óptico llegan al cerebro.

El desarrollo del ojo comienza con la evolución de dos campos oculares en la placa neural. Los campos oculares se determinan por la expresión del factor de transcripción PAX-6 en regiones específicas de la placa neural, regulado por la expresión de SHH en la placa precordal. Cuando de la placa neural se forma el tubo neural, en la región más anterior de los pliegues neurales se crean los surcos ópticos a los 22 días (**Figura 25-3A**). Al fusionarse los pliegues neurales, los surcos

ópticos quedan ubicados a nivel del prosencéfalo, y a los 24 días, por evaginación del prosencéfalo, aparecen las vesículas ópticas, que quedan unidas al prosencéfalo (**Figura 25-3B,C**). El Rx/RAX, factor de transcripción de homeodominio de la retina, está implicado en los movimientos celulares y los cambios en la forma de las células esenciales para la evaginación del prosencéfalo durante la formación de las vesículas ópticas. Las vesículas ópticas se proyectan hacia el ectodermo superficial y quedan rodeadas por mesénquima, que se origina fundamentalmente de la cresta neural del diencéfalo posterior, mesencéfalo y metencéfalo correspondiente a los dos primeros rombómeros. Mediante estudios experimentales realizados sobre todo en embrión de pollo, se ha demostrado que las células mesenquimatosas que se diferencian de las crestas neurales contribuyen a la formación de muchas de las estructuras intraoculares y extraoculares (**Cuadro 25-1**).

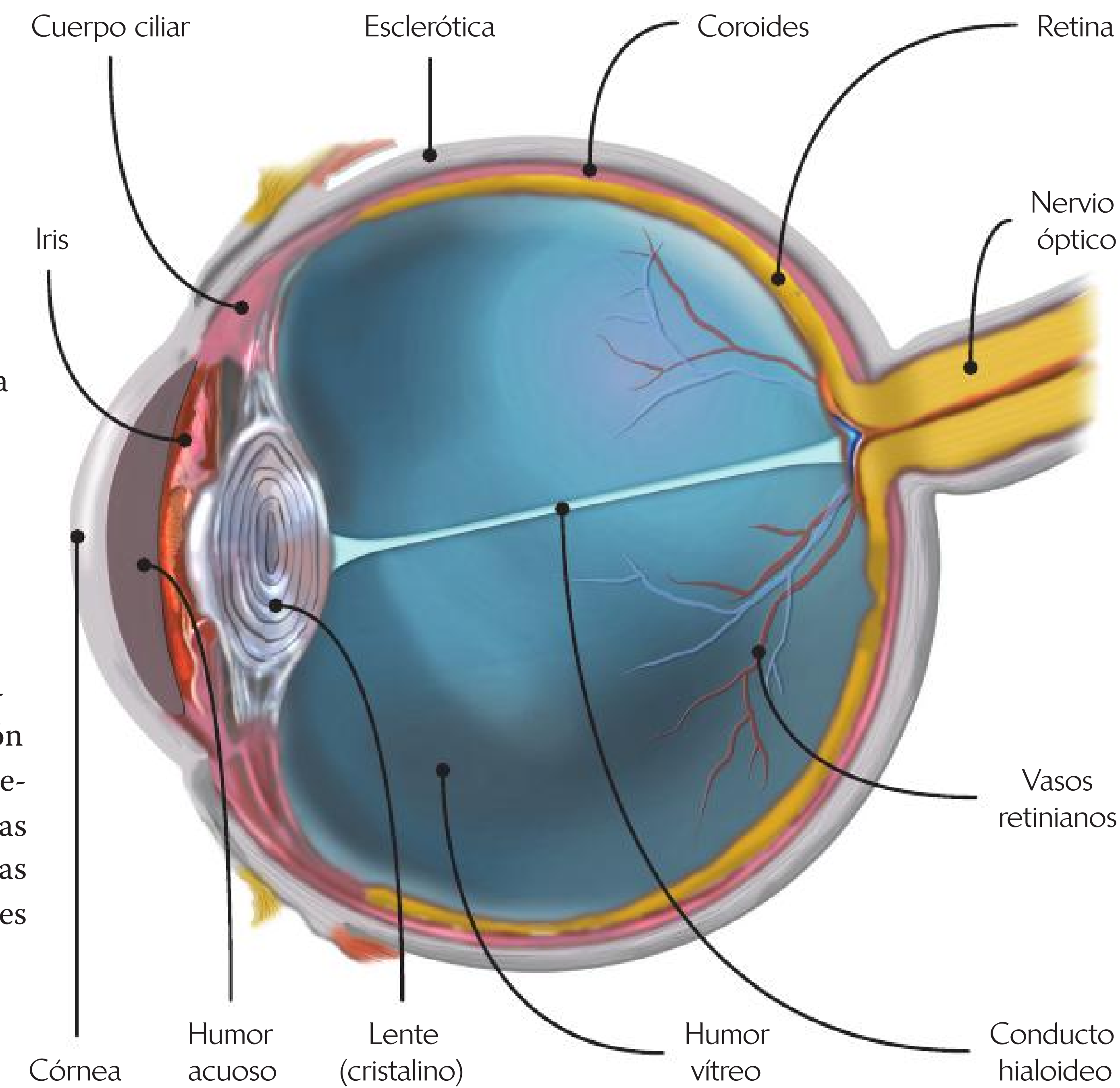


Figura 25-2. Esquema de las estructuras anatómicas que componen el ojo

A los 28 días, la vesícula óptica expresa proteína morfogenética ósea (BMP, *bone morphogenetic protein*) 4 y 7 e induce al ectodermo superficial a engrosarse y formar la placoda de la lente. La placoda de la lente expresa *SIX-3*, que activa *SOX-2* y *PAX-6*, que a su vez regulan a otros genes para la invaginación de la placoda y la morfogénesis de la lente. El factor de transcripción *PAX-6* resulta fundamental para el desarrollo del ojo y en ausencia del gen se produce anoftalmia. A los 32 días, de forma simultánea, la placoda de la lente y la superficie distal de la vesícula óptica se invaginan. Por la invaginación de la placoda de la lente se forma la vesícula de la lente, que se libera del ectodermo superficial. Asimismo, por la invaginación de la vesícula óptica se forma la copa óptica, de la que se desarrollan la retina y los epitelios del cuerpo ciliar y el iris (**Figura 25-3D-F**). La invaginación de la copa óptica ocurre por el cambio en la forma de las células de la superficie externa de la vesícula óptica, y la sincronización de la invaginación de la copa óptica con la de la placoda de la lente ocurre por la formación de filopodios en la placoda que se extienden hasta la vesícula óptica. Se ha demostrado que el ácido retinoico es fundamental para la morfogénesis de la copa óptica.

La copa óptica está compuesta por dos capas, una interna y la otra externa, y entre estas capas se localiza el espacio intrarretiniano. En su concavidad queda alojada la vesícula de la lente. La copa óptica en este momento está unida al diencéfalo por el tallo óptico (**Figura 25-3F**). A lo largo de la superficie ventral de la copa óptica y el tallo óptico se desarrolla un surco denominado *cisura coroidea*, por la que discurren la arteria y vena hialoideas (**Figura 25-4**). Los vasos hialoideos nutren la capa interna de la copa óptica y se proyectan hasta la lente. Estos vasos desaparecen en su porción más distal, pero de su porción proximal van a formar los vasos retinianos que nutren las capas más internas de la retina. En las células del tallo óptico se expresa *PAX-2*, a diferencia del resto de la copa óptica, que expresa *PAX-6*, que sirve para la orientación de los axones de las células ganglionares de la retina que se introducen en el tallo óptico para llegar hasta el cerebro y formar el nervio óptico. La cisura coroidea se cierra a la séptima semana, y si este proceso no se realiza, se produce un defecto denominado *coloboma* que puede afectar a la retina o al iris.

Retina

La *retina* es la capa más interna del ojo y está recubierta por la coroides. Está formada por una capa externa, el epitelio pigmentario, y una más interna, la retina neural, que contiene a los fotorreceptores, las neuronas y las células de la glía.

La retina se desarrolla de la copa óptica, constituida por una capa externa de la que se diferencian el epitelio pigmentario de la retina y la capa interna de la que se desarrolla la retina neural.

La diferenciación del epitelio pigmentario y la retina neural se establece desde la vesícula óptica. En un principio, en toda la vesícula óptica se expresan diferentes factores de transcripción, como *PAX-6*, *Rx*, *OTX-2*, *SIX-3* y *LHX-2*, así como el factor de transcripción *MITF* por inducción del mesénquima que la rodea. Luego, el ectodermo superficial secreta factor de crecimiento de fibroblastos (FGF, *fibroblast growth factor*), que activa la expresión de *VSX-2* y *SOX-2* y reprime la expresión de *MITF* en la porción más distal de la vesícula, que es la que posteriormente se invagina y forma la capa interna de la copa óptica. La capa más externa de la copa óptica mantiene la expresión de *MITF* y se diferencia en el epitelio pigmentario, y la capa más interna no expresa *MITF* sino *VSX-2* y *SOX-2*, que son fundamentales para la diferenciación de la retina neural.

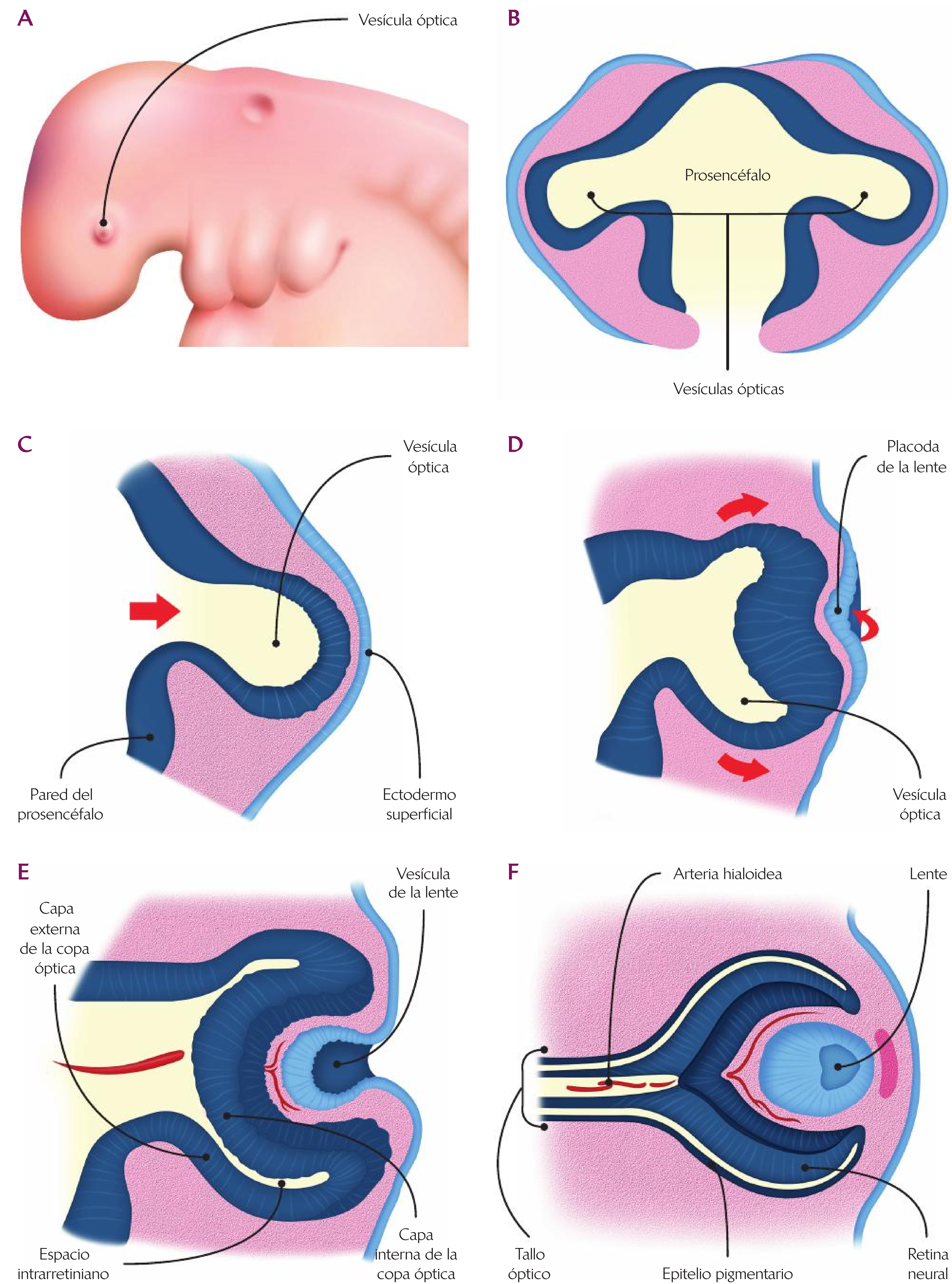


Figura 25-3. Esquema del desarrollo del ojo. **A.** Embrión de 24 días. Vista izquierda que muestra el desarrollo inicial del ojo. **B, C.** 24 días. Se ilustra la formación de las vesículas ópticas por la evaginación del prosencéfalo. **D.** Día 28. Inicia la invaginación de la vesícula óptica y de la placoda de la lente. **E.** Día 32. **F.** Día 36. Formación de la copa óptica y la vesícula de la lente

Cuadro 25-1. Origen de las estructuras oculares y extraoculares

EPITELIO SUPERFICIAL	NEUROECTODERMO	MESÉNQUIMA	
ECTODERMO SUPERFICIAL	CEREBRO ANTERIOR	CRESTA NEURAL	MESODERMO
Epitelio de la córnea	Retina	Estroma y epitelio posterior de la córnea	Endotelio de los vasos oculares
Lente	Epitelio del iris y músculo dilatador de la pupila	Estroma y músculo esfínter de la pupila	Fibras musculares de los músculos extraoculares
Epitelio y glándulas de los párpados	Epitelio de los procesos ciliares	Estroma y músculo de cuerpo ciliar	
Epitelio de la conjuntiva		Pared del conducto de Schlemm	
Glándulas lagrimales		Limbo esclerocorneal	
		Esclerótica	
		Coroides	
		Pericitos de los capilares oculares	
		Músculo y mesénquima de los párpados	
		Mesénquima de la conjuntiva	
		Mesénquima que rodea a las glándulas lacrimales	
		Tejido conjuntivo de los músculos extraoculares	
		Huesos de la órbita	

Para la posterior diferenciación del epitelio pigmentario intervienen múltiples factores durante un tiempo prolongado, como la vía de señalización SHH, el ácido retinoico, distintos BMP y Wnt a través de la vía de señalización de la catenina β.

Cuerpo ciliar

El cuerpo ciliar es una estructura que se continúa dorsalmente con la coroides y ventralmente con el iris. Está formado por tejido conjuntivo vascularizado en el que se encuentra el músculo ciliar, responsable del cambio en la forma del cristalino y, por lo tanto, de la acomodación. De su porción anterior se proyectan los procesos ciliares por los que se secreta el humor acuoso. La superficie más interna del cuerpo ciliar está compuesta por dos epitelios que se originan de la copa óptica (**Figura 25-5**):

- El epitelio interno del cuerpo ciliar, no pigmentado, se origina de la capa interna de la copa óptica y, por lo tanto, se continúa con la retina neural.
- El epitelio externo del cuerpo ciliar, pigmentado, surge de la capa externa de la copa óptica y se continúa con el epitelio pigmentado de la retina.
- El tejido conjuntivo y el músculo ciliar provienen del mesénquima de la cresta neural.

Iris

El iris se continúa con el cuerpo ciliar y se sitúa en el polo anterior del ojo. Es un disco con una perforación en el centro, la pupila. Los músculos esfínter y dilatador de la pupila cambian el tamaño de esta regulando la cantidad de luz que penetra en el ojo. La superficie posterior del iris, en relación con la lente, está formada por dos epitelios que derivan de la copa óptica (**Figura 25-5**):

- El epitelio posterior del iris, pigmentado, se continúa con el no pigmentado del cuerpo ciliar y también se deriva de la capa interna de la copa óptica.
- El epitelio anterior del iris está compuesto por células mioepiteliales que forman el músculo dilatador de la pupila y deriva de la capa externa de la copa óptica; por lo tanto, el músculo dilatador de la pupila es de origen neuroectodérmico, aunque hay trabajos que sugieren que este músculo proviene de la cresta neural.

Recubriendo los epitelios se localiza el estroma del iris, formado por tejido conjuntivo con melanocitos, y en él se localiza el músculo esfínter de la pupila. Todos estos elementos derivan de la cresta neural.

El color del iris está dado por la cantidad y tipo de melanina que hay en el epitelio del iris y en los melanocitos del estroma.

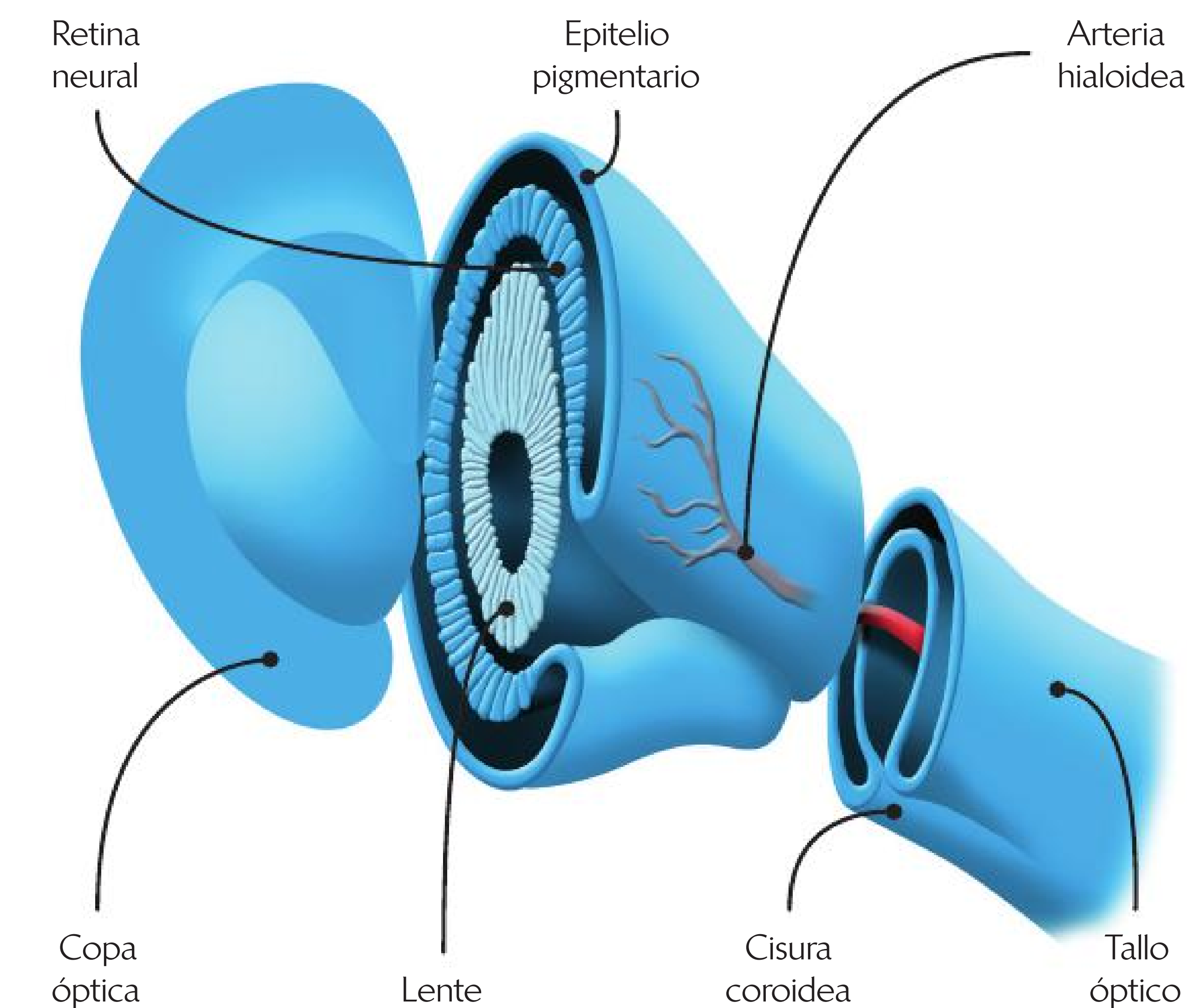


Figura 25-4. Esquema que muestra el tallo óptico y la cisura coroidea por la que discurre la arteria hialoidea

Los genes *EYCL-1*, *EYCL-2*, *EYCL-3*, *SLC24A4* y *TYR* se han asociado con la determinación del color de los ojos.

Lente (cristalino)

La lente está situada entre el iris y el cuerpo o humor vítreo, y consiste en un disco transparente biconvexo que, gracias a que puede cambiar su forma, actúa como una lente para enfocar las imágenes en la retina. Está formada por la cápsula de la lente, que es una membrana acelular que rodea a toda la lente, un epitelio subcapsular, situado solo en la superficie anterior de la lente hasta el ecuador, y las fibras de la lente, que dan lugar al cuerpo de la lente.

La lente se forma a partir de la vesícula de la lente que surge del ectodermo superficial y está compuesta por un epitelio cúbico simple. Aproximadamente a los 34 días, en el epitelio posterior de la lente se expresan *PAX-6*, *SOX-2* y *FOXE-3*, por señales que provienen de la retina, y estas células comienzan a diferenciarse en células alargadas, las fibras primarias de la lente, que obliteran la cavidad de la vesícula de la lente y forman el núcleo de la lente (**Figura 25-5**). El epitelio anterior de la lente se mantiene y forma el epitelio subcapsular. La lente sigue creciendo prenatal y posnatalmente por la proliferación y diferenciación de las células del epitelio anterior situadas en el ecuador de la lente. Las fibras así formadas son las fibras secundarias, que rodean a las fibras primarias. La cápsula de la lente es una membrana basal gruesa que es producida por el epitelio anterior y las fibras de la lente.

En las primeras etapas del desarrollo de la lente, esta es nutrida por la arteria hialoidea que atraviesa el globo ocular pero degenera dejando un conducto que se observa en el ojo adulto y que se llama *conducto hialoideo*. Asimismo, al inicio la lente está rodeada por un mesénquima vascularizado que forma la túnica vascular de la lente y es irrigada por la arteria hialoidea. Esta túnica también cubre la pupila y forma la membrana pupilar. Cuando desaparece la arteria hialoidea, también desaparecen la túnica vascular y la membrana pupilar y, a partir de este momento, la luz atraviesa libremente la pupila y la lente se nutre a través del humor acuoso.

Córnea

La córnea es la capa externa que está situada en el polo anterior del ojo y se continúa dorsalmente con la esclerótica. Entre ambas se sitúa el limbo esclerocorneal, donde se localiza el drenaje del humor acuoso. La córnea está compuesta por el epitelio anterior de la córnea, que es plano estratificado y que forma su superficie más externa, un estroma conformado por tejido conjuntivo, y un epitelio posterior de la córnea o endotelio de la córnea, que es un epitelio plano simple. La córnea es la primera capa que atraviesa la luz y su curvatura y transparencia son muy importantes para que se enfoquen claramente las imágenes en la retina.

La córnea comienza a desarrollarse cuando la lente induce al ectodermo superficial, que se diferencia en el epitelio anterior de la córnea, y para que el ectodermo pueda responder a la inducción de la lente tiene que expresar *PAX-6*. Al inicio el epitelio anterior de la córnea está formado por una capa basal de células cúbicas recubierta de una capa de células planas: el peridermo. Las células de la capa basal comienzan a secretar elementos extracelulares como colágeno I, II y IX, y estas moléculas forman el estroma primario de la córnea, que es acelular. Posteriormente, células mesenquimatosas cuyo origen es de la cresta neural migran sobre el estroma primario y se diferencian en el epitelio posterior de la córnea (**Figura 25-5**). En este momento del desarrollo la córnea está compuesta por:

- Epitelio anterior de la córnea
- Estroma primario acelular
- Epitelio (endotelio) posterior de la córnea

Después, el epitelio posterior de la córnea secreta ácido hialurónico que se incorpora al estroma primario. El ácido hialurónico forma un sustrato que permite que las células mesenquimatosas que provienen de la cresta neural migren y se incorporen al estroma primario. Estas células se diferencian en los fibroblastos y así el estroma primario se transforma en el estroma secundario de la córnea, que es celular. Los fibroblastos de la córnea, o queratocitos, sintetizan y secretan los elementos extracelulares de la córnea y degradan parte del ácido hialurónico.

El epitelio anterior de la córnea prolifera convirtiéndose en un epitelio estratificado. Ambos epitelios de la córnea, anterior y posterior, secretan las moléculas de las láminas basales formando así la membrana de Bowman y la membrana de Descemet, respectivamente, concluyendo así la histodiferenciación de la córnea.

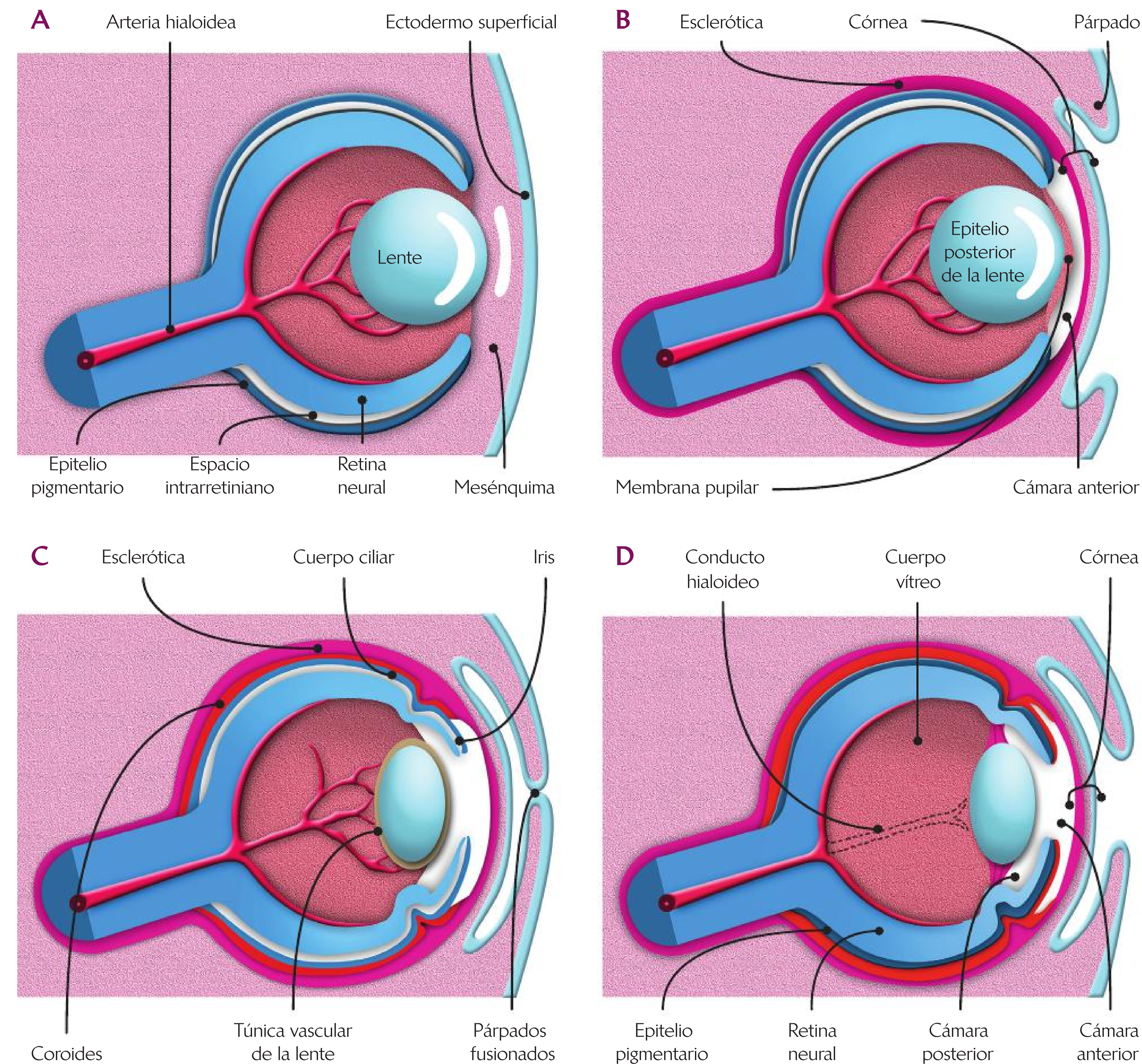


Figura 25-5. Esquema del desarrollo del ojo. **A.** Quinta semana. De la capa externa de la copa óptica se forma el epitelio pigmentario, y de la capa interna la retina neural. Por el tallo óptico transcurre la arteria hialoidea, que nutre la capa interna de la copa óptica y la lente. **B.** Sexta semana. El mesénquima que rodea a la copa óptica se diferencia en la esclerótica. El epitelio posterior de la lente crece y va ocupando el espacio interno de la vesícula. La córnea se desarrolla a partir del ectodermo superficial y el mesénquima. Se forman la cámara anterior del ojo y los párpados por pliegues cutáneos. **C.** Semana 20. Se ha constituido la coroides entre el epitelio pigmentario y la esclerótica. De los bordes anteriores de la copa óptica se forman los epitelios del cuerpo ciliar y el iris. Desaparece el mesénquima que rodea la lente. Los párpados están fusionados. **D.** Al final de la gestación ya están conformadas todas las estructuras, ha desaparecido la arteria hialoidea y los párpados se han abierto

Al final del desarrollo, la córnea adquiere su transparencia mediante la eliminación de agua del estroma por medio de dos mecanismos:

- Degradación del ácido hialurónico por los queratocitos del estroma, ya que este ácido es higroscópico y, por lo tanto, retiene agua.
- Eliminación de agua por el epitelio posterior, en el que intervienen las hormonas tiroideas que hacen que el epitelio posterior bombee sodio del estroma de la córnea, y al salir el sodio también sale el agua del estroma que se incorpora al humor acuoso de la cámara anterior.

La córnea se continúa con la esclerótica y en la zona de transición se localiza el limbo esclerocorneal. En esta región, las crestas neurales contribuyen a la formación de la red trabecular y el conducto de Schlemm, que drenan el humor acuoso.

Esclerótica y coroides

La esclerótica es la capa más externa del ojo y está formada por tejido conjuntivo en el que se encuentran melanocitos. Las funciones de la esclerótica son proteger los componentes del ojo y darle forma.

La coroides se localiza entre la esclerótica y la retina y está formada por tejido conjuntivo muy vascularizado con abundantes melanocitos. Su función fundamentalmente es nutrir a las capas más superficiales de la retina.

La esclerótica y la coroides se desarrollan de una capa de células mesenquimatosas cuyo origen es la cresta neural. Este mesénquima es inducido por el epitelio pigmentario, capa más externa de la retina, que regula la diferenciación de este mesénquima en los elementos que conforman la esclerótica y la coroides (**Figura 25-5**).

Anexos del ojo

Los párpados comienzan a desarrollarse en la séptima semana mediante pliegues de ectodermo, en cuyo interior se localiza mesénquima (**Figura 25-6A-C**); estos pliegues van cubriendo la córnea hasta que hacen contacto entre sí y se fusionan en la novena semana mediante señales de BMP (**Figura 25-6D**). Los párpados se abren hasta el séptimo mes (**Figura 25-5**).

El desarrollo de los párpados comienza por la proliferación del ectodermo, que rodea al ojo y que expresa el factor *FOXL-2*, inducido por el mesénquima de la cresta neural. Para el adecuado desarrollo de los párpados, el mesénquima recibe señales EGF y se diferencia en el tejido conjuntivo y muscular de los párpados. El ectodermo se diferencia en epidermis, glándulas y pestañas.

La conjuntiva palpebral y la conjuntiva ocular se desarrollan del ectodermo que reviste el interior de los pliegues de los párpados, que se va a diferenciar en el epitelio superficial, y del mesénquima de la cresta neural, que se diferencia en el tejido conjuntivo de la mucosa. Las glándulas tarsales o de Meibomio se forman después del nacimiento por proliferación del epitelio de la conjuntiva palpebral. Para el correcto desarrollo de la conjuntiva y las glándulas de Meibomio se requiere la expresión de *FOXC-2* en el epitelio.

Las glándulas lagrimales se desarrollan de la interacción entre el epitelio y el mesénquima de la conjuntiva palpebral en desarrollo. El mesénquima, cuyo origen es la cresta neural, expresa FGF-10 e induce al epitelio de la conjuntiva, cuyo origen es el ectodermo, a que exprese *PAX-6*, y así por proliferación del epitelio se forman los adenómeros y los conductos de las glándulas lacrimales. El mesénquima que rodea a la glándula se diferencia en el tejido conjuntivo asociado con esta.

! ALTERACIONES OCULARES

Anoftalmia y microftalmia

La *anoftalmia* es la ausencia del ojo y la *microftalmia* es la presencia de un ojo pequeño en la órbita; en ambos casos hay algunos anexos y párpados. Los estudios clínicos, *post mortem* y genéticos sugieren que esta condición presenta un fenotipo

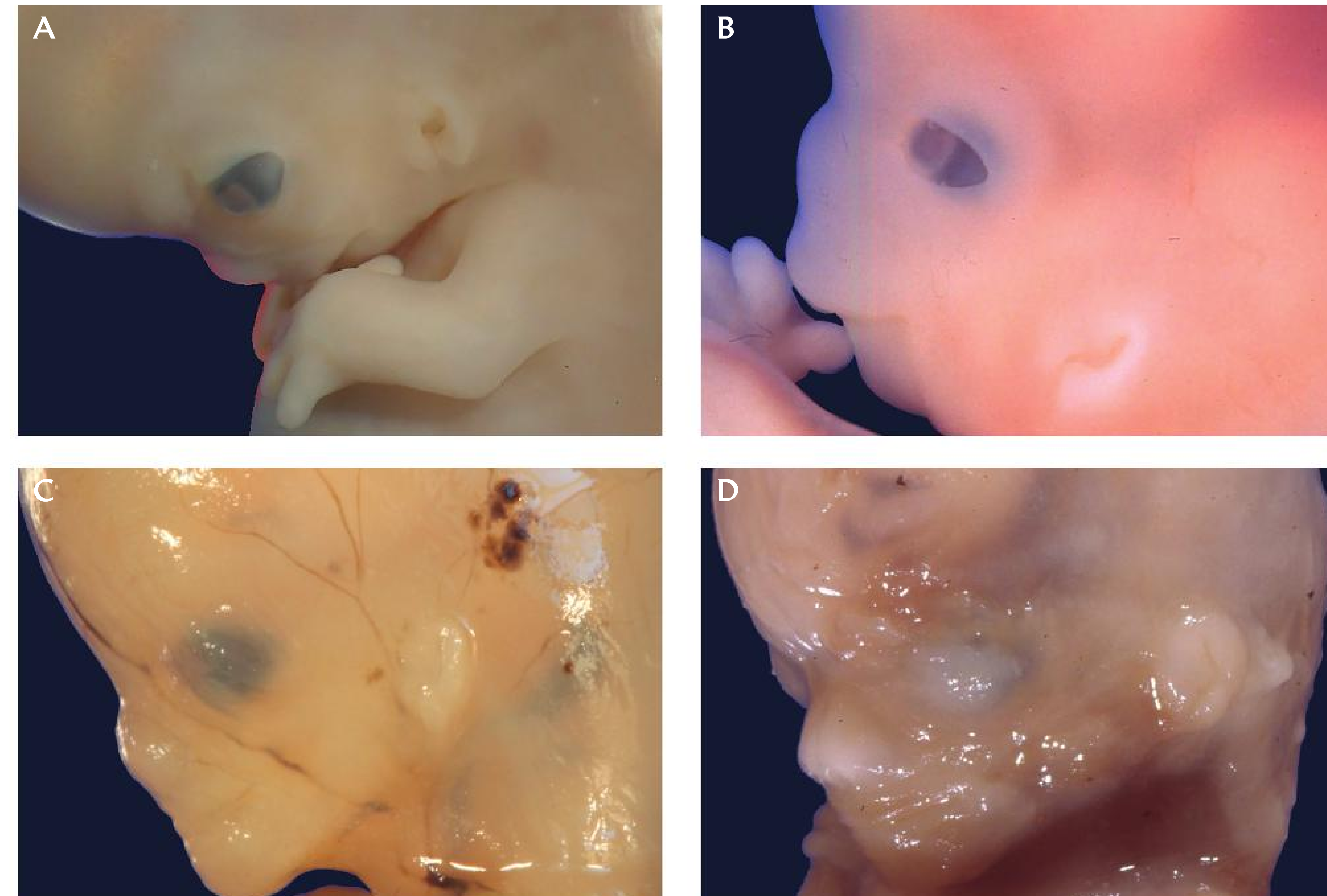


Figura 25-6. Desarrollo de los párpados. **A.** Embrión del estadio 20 (séptima semana). **B.** Embrión del estadio 22 (octava semana). **C.** Embrión del estadio 23 (octava semana). **D.** Feto de la novena semana

continuo. Ambas alteraciones tienen una prevalencia de 30 casos por cada 100 000 nacimientos. Se pueden observar como alteración única o como parte de un síndrome, como ocurre en la tercera parte de los casos. La etiología de estas alteraciones es compleja y puede deberse a:

- Alteraciones cromosómicas como las trisomías 13 y 18, duplicaciones, deleciones y translocaciones.
- Mutaciones de un gen (monogénicas) como el *SOX-2*, que se considera la más frecuente, aunque también hay otros genes implicados como *PAX-6*, *OTX-2*, *CHX-10* y *RAX*. Las mutaciones en *SOX-2* y *PAX-6* actúan alterando la inducción de la lente. Las mutaciones de *FOXE-3* se ven con la agenesia de la lente y se han encontrado en pacientes con microftalmia. *OTX-2*, *CHX-10* y *RAX* se expresan durante la diferenciación de la retina y su alteración es causa de anoftalmia y microftalmia.
- Algunos factores ambientales como infecciones gestacionales (rubéola, varicela y citomegalovirus), deficiencia de vitamina A, hipertermia, exposición a rayos X, solventes y fármacos (p. ej., talidomida, warfarina y alcohol).

Ciclopia

Se caracteriza por presentar una única órbita central que contiene un ojo (**Figura 25-7**). Se acompaña por una estructura cilíndrica que se denomina *probóscide*, que usualmente se ubica por encima de la órbita. Es resultado de una secuencia que empieza por un defecto en la división del cerebro que lleva a la holoprosencefalia y a la fusión de los ojos, produciendo un solo ojo central. Se considera que esta patología ocurre por la expresión de *PAX-6* en la línea media. Si la fusión de los ojos es parcial, se presenta una única órbita con dos ojos fusionados, y a esto se le denomina *sinoftalmia*. La prevalencia es de 1.05 por cada 100 000 nacidos vivos o muertos y es más frecuente en el sexo femenino. La causa de esta alteración es heterogénea y se ha relacionado con:

- Factores cromosómicos como la trisomía 13.
- Factores genéticos que han sido asociados con la holoprosencefalia y la ciclopia, como las mutaciones en los genes *Sonic Hedgehog* (*SHH*), *ZIC-2*, *SIX-3* y *TGIF*, entre otros.
- Factores ambientales, entre los que destaca la diabetes materna, que aumenta 200 veces el riesgo. Otros factores son la infección por citomegalovirus, el consumo de alcohol y la ingesta de salicilatos en el primer trimestre.

Opacidad corneal congénita

Es una pérdida de la transparencia en alguna o todas las capas de la córnea y que está presente al nacimiento. Las causas son variadas, como la alteración en la migración de las crestas neurales, atrofia en el endotelio posterior, falta de separación de la lente del ectodermo superficial y que bloquea la migración de las crestas neurales, distrofia del endotelio posterior con alteración de la membrana de Descemet y edema del estroma e infecciones congénitas causadas por virus como el de la rubéola o herpes, o por bacterias como *Neisseria gonorrhoeae* o estafilococos.

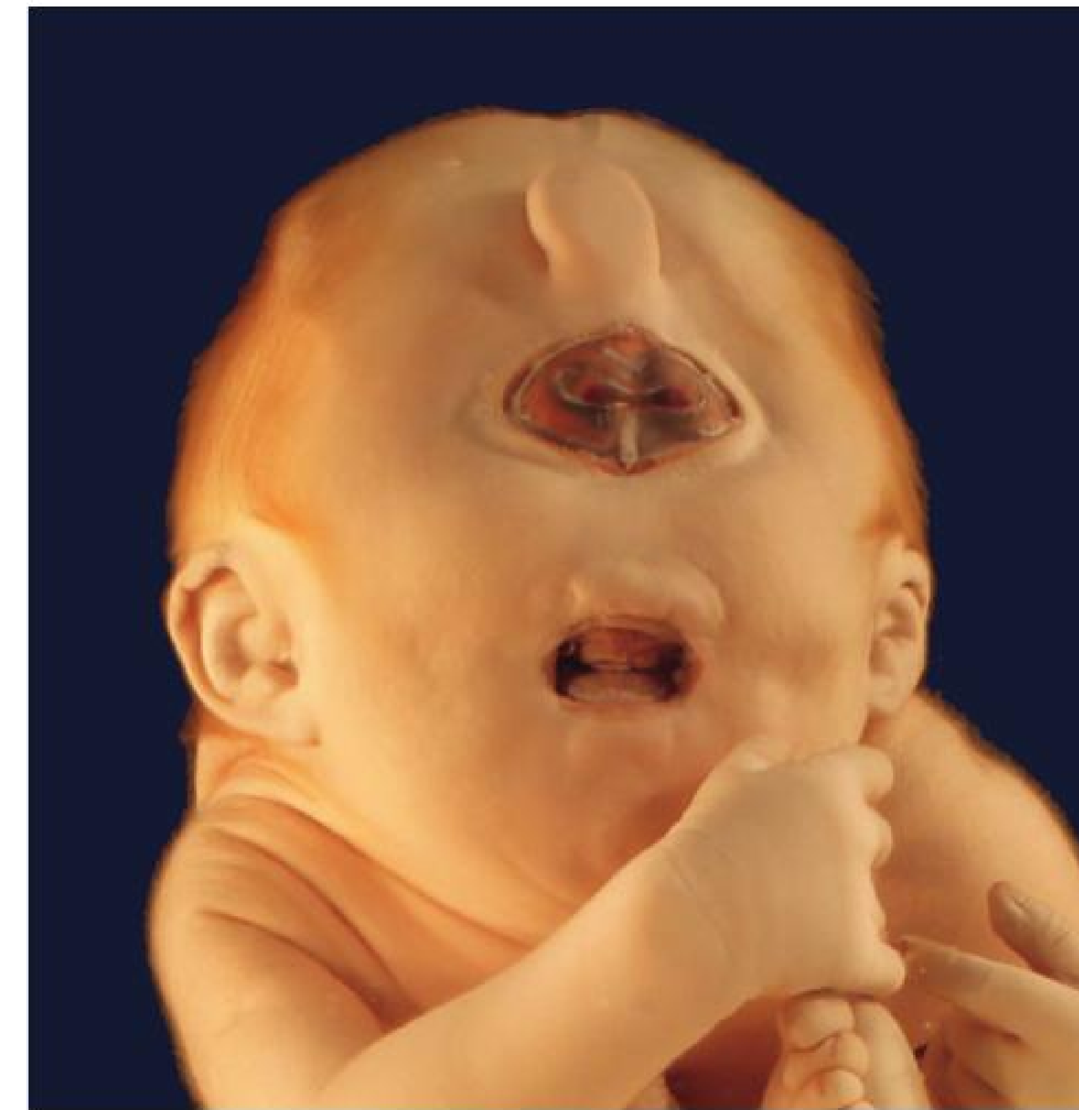


Figura 25-7. Ciclopia. Feto humano de 32 semanas. Vista anterior

ALTERACIONES DEL IRIS

Aniridia

Es la falta total o parcial del iris presente al nacimiento. La incidencia es de 1 por cada 64 000 nacidos vivos y afecta tanto a hombres como a mujeres. Se trata de una afectación bilateral por un trastorno en el desarrollo de la porción más anterior de la copa óptica, por lo que también se ven afectadas otras estructuras oculares como la córnea, la lente y la retina. La causa más frecuente es la mutación del gen *PAX-6*.

Coloboma del iris

Es cuando falta una porción del iris y se observa como un orificio, muesca irregular o fisura que va desde la pupila hasta el borde del iris. Puede afectar solo al iris o, si el defecto es extenso, extenderse hasta el cuerpo ciliar, coroides, retina y nervio óptico. La incidencia es de 1 por cada 49 000 nacimientos. Se debe a una falta en el cierre de la cisura coroidea.

Heterocromía

Es una alteración en la pigmentación iridiana de forma que el iris de cada ojo es de diferente color. En los humanos es una afección rara, y resulta más frecuente en perros, gatos y

caballos. La heterocromía congénita, en la mayoría de los casos, se presenta esporádicamente, es benigna y no hay otros defectos asociados. Con menor frecuencia es una anomalía congénita asociada presente en síndromes como el de Sturge-Weber, Waardenburg y Parry-Romberg.

Policaria

Se trata de la presencia de varios orificios pupilares por la persistencia de restos de la membrana pupilar.

! ALTERACIONES DE LA LENTE

Afaquia

Es la ausencia de la lente. Es un defecto muy raro y se asocia con la aplasia del segmento anterior del ojo. En los casos familiares se ha identificado la mutación del gen *FOXE-3*.

Microesferofaquia

Consiste en la formación de una lente pequeña y esférica. Es un defecto raro que afecta bilateralmente. Esta pequeña lente puede desplazar al iris y obstruir el drenaje del humor acuoso produciendo glaucoma. Se piensa que este defecto es por una alteración en el desarrollo de las fibras que surgen de los procesos ciliares y que se anclan en la lente. Como defecto aislado puede ser familiar o de causa desconocida. Asociado con otras anomalías puede formar parte de síndromes como el de Marfan, Weil-Marchesani o el causado por la rubéola.

Cataratas congénitas

Se trata de la opacidad de la lente. Es de las alteraciones congénitas oculares más frecuentes. Afecta de 1-15 niños de cada 10 000 nacimientos y es responsable del 10-39% de los casos de ceguera en niños. Las causas son diversas, pero puede ser por defectos genéticos heterogéneos, ya que se han implicado numerosos genes, como los que codifican para las de la lente, los de las conexinas específicas de la lente, acuaporinas, del citoesqueleto, etcétera. Otros factores son cromosómicos, como el síndrome de Down, trastornos metabólicos como la galactosemia o hipoglucemia neonatal, exposición a rayos X, ingesta de fármacos como corticoesteroides y sulfonamidas, deficiencia en la ingesta de vitaminas A, B_1, C, D y ácido fólico e infecciones intrauterinas como rubéola, herpes, citomegalovirus o toxoplasmosis.

DESARROLLO DEL OÍDO

El oído se origina de diferentes estructuras embrionarias que se tienen que relacionar morfológicamente para llevar a cabo su función: la detección y transmisión del sonido. El oído interno proviene de la vesícula ótica, que se origina del ectodermo superficial. El oído medio se desarrolla del receso tubotimpánico, el cual se forma por el crecimiento de la primera bolsa faríngea y engloba a los huesecillos que se originan del mesénquima de la cresta neural de los dos primeros arcos faríngeos. El conducto auditivo externo se forma del primer surco faríngeo, que se localiza entre los dos primeros arcos faríngeos de los que se desarrolla el pabellón auricular.

El oído es el responsable del sentido de la audición y el equilibrio; se divide en tres partes (**Figura 25-8**):

- El oído externo, formado por el pabellón auricular y el conducto auditivo externo. Al fondo de este conducto se localiza la membrana timpánica.
- El oído medio, compuesto por la membrana timpánica, la cavidad timpánica que está llena de aire y en su interior los huesecillos del oído, y la trompa o tuba faringotimpánica, que comunica la cámara timpánica con la nasofaringe. El oído medio transmite y amplifica las ondas sonoras que penetraron por el conducto auditivo externo.
- El oído interno está formado por una serie de conductos membranosos que conforman el laberinto membranoso en el que se localizan las células vellosas (sensoriales) del sentido de la audición y el equilibrio. Dichas células se localizan en regiones sensoriales específicas: en el órgano espiral o de Corti del laberinto coclear, así como en los conductos semicirculares, el utrículo y el sáculo del laberinto vestibular. El laberinto membranoso está recubierto de una funda de hueso que se llama *laberinto óseo*. En el interior del laberinto

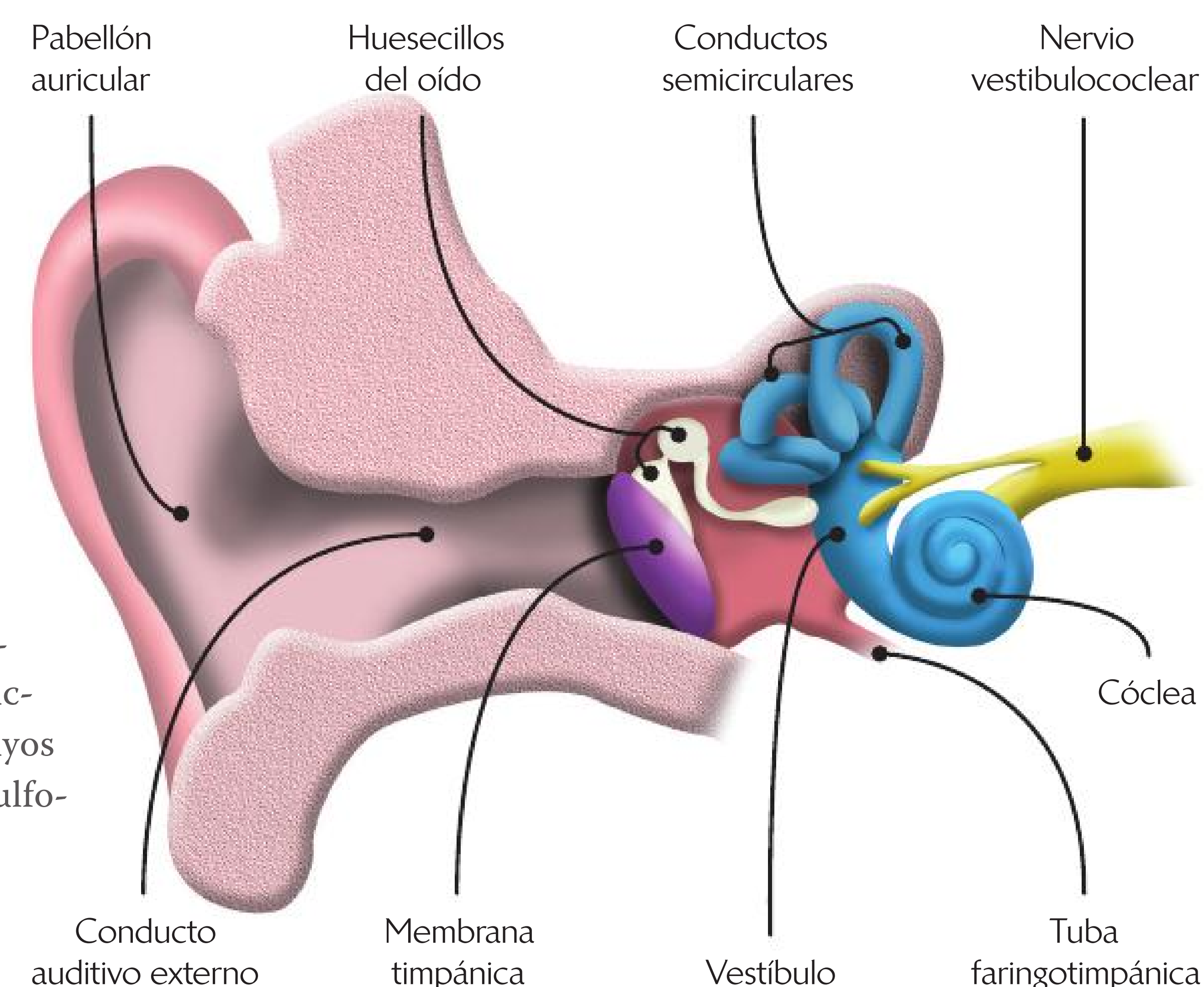


Figura 25-8. Esquema en el que se muestran los componentes anatómicos del oído

membranoso se localiza un líquido que se denomina *endolinfa*, y entre el laberinto membranoso y el óseo se localiza la perilinfa.

El sentido del oído ocurre a través de las ondas sonoras que penetran el conducto auditivo externo y hacen vibrar el tímpano. Las vibraciones del tímpano se transmiten por medio de los huesecillos del oído y hacen vibrar la membrana de la ventana oval que separa el oído medio del interno. Estas vibraciones se transmiten por la perilinfa y son captadas por las células sensoriales auditivas del órgano de Corti, que las transforman en señales eléctricas que se transmiten hasta el cerebro. El sentido del equilibrio es posible por los cambios en la posición de la cabeza o las fuerzas de aceleración que son detectados por las células sensoriales del equilibrio situadas en el laberinto vestibular, y que al ser estimuladas transmiten señales eléctricas que llegan hasta el cerebelo y los núcleos vestibulares localizados en el tallo cerebral.

El oído es un órgano complejo que se desarrolla de las tres hojas germinativas; ectodermo, mesodermo y endodermo, así como de células de la cresta neural. Cada parte tiene diferentes orígenes (**Figura 25-9**).

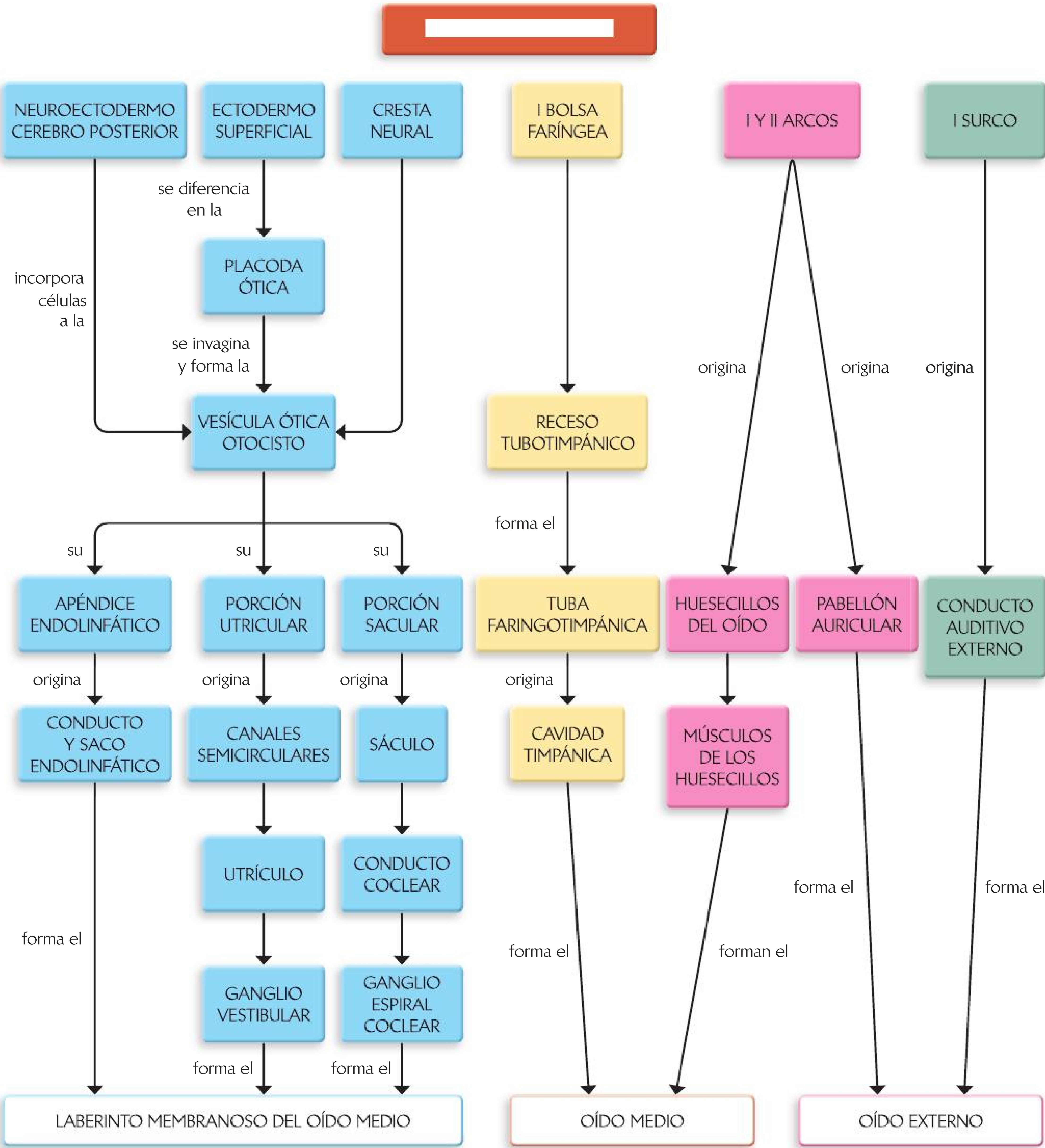


Figura 25-9. Diagrama de flujo del desarrollo del oído

Oído interno

El oído interno comienza su desarrollo con la formación de dos placodas óticas, engrosamientos del ectodermo superficial, que están localizadas simétricamente a ambos lados del cerebro posterior a los 20 días del desarrollo. La placoda ótica se forma por la inducción del ectodermo superficial por señales de FGF-3 y la expresión de Wnt-8c en el cerebro posterior y FGF-9 en el mesodermo. La morfogénesis de la placoda está regulada por la expresión de *DLX-5*, *DLX-6* y *PAX-2* en el ectodermo superficial presuntivo y en la placoda ótica.

La inducción de la placoda ótica viene seguida de la formación de la fosa ótica (23 días) por la invaginación de la placoda ótica hasta formar la vesícula ótica u otocisto, que se libera del ectodermo al final de la cuarta semana (**Figura 25-10**). Con el uso de marcadores celulares se ha podido demostrar que en el epitelio del otocisto se incorporan células del neuroectodermo de la superficie ventral del rombencéfalo y posteriormente células de la cresta neural, por lo que las células de la vesícula ótica tienen tres orígenes y se diferencian en distintos tipos celulares (**Cuadro 25-2**).

El otocisto está rodeado de mesénquima y va cambiando su forma para constituir el laberinto membranoso. La pared dorsal se evagina para formar el apéndice endolinfático, mientras que el resto del otocisto se alarga y ensancha; de su parte dorsal deriva la porción utricular, y de la ventral, la porción sacular. De estas porciones surgen las estructuras que componen el oído interno (**Figura 25-11**):

- **Del apéndice endolinfático surgen el conducto y el saco** endolinfático. El saco endolinfático es un reservorio de la endolinfa y se comunica con el utrículo y el sáculo a través del conducto endolinfático.

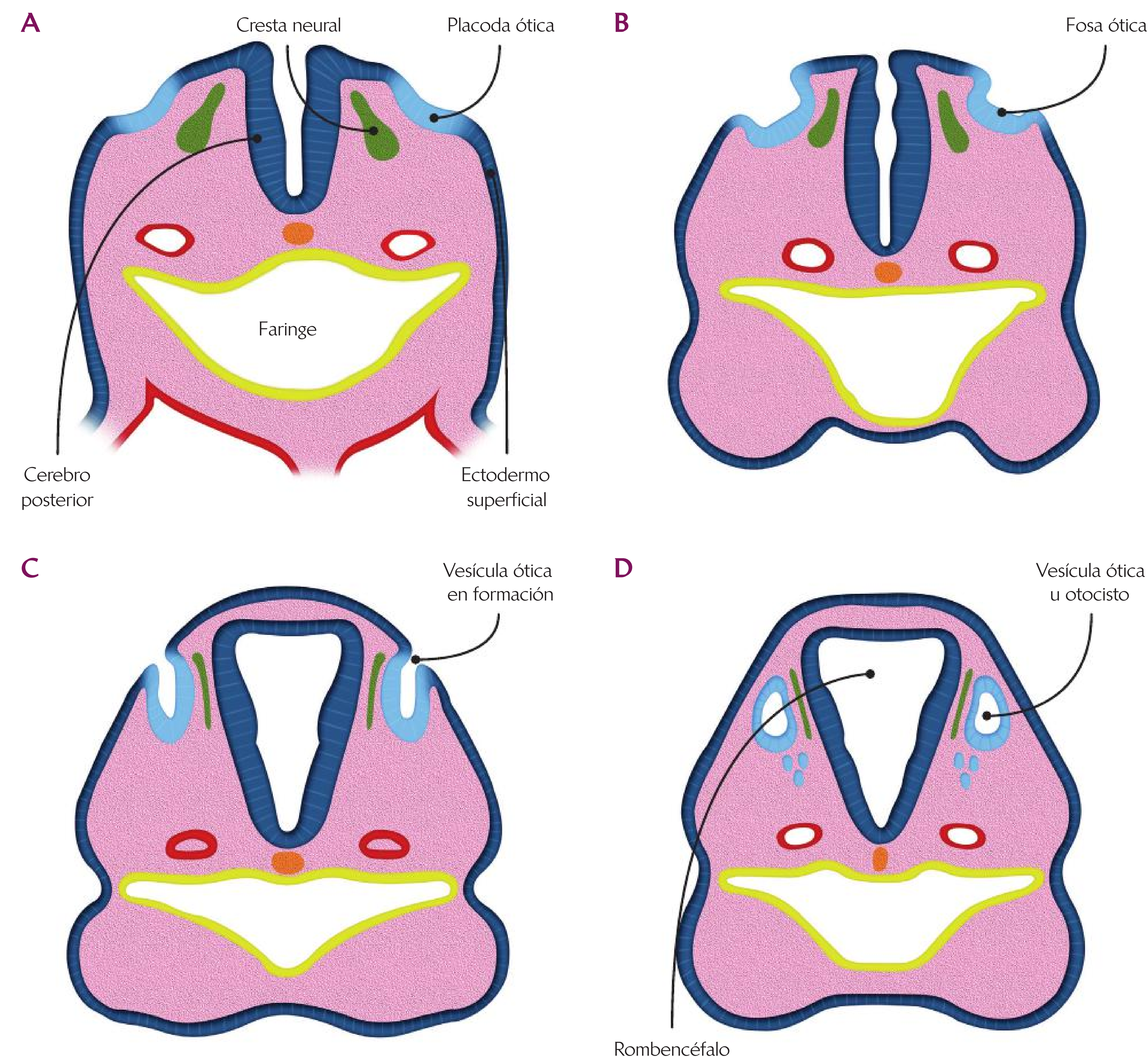


Figura 25-10. Esquema del desarrollo del oído interno. **A.** Día 20. Se forman las placodas óticas en el ectodermo superficial. **B.** Día 23. Las placodas óticas comienzan a invaginarse. **C.** Día 30. **D.** Día 32; se han formado las vesículas óticas

Cuadro 25-2. Origen de las células de la vesícula ótica y su diferenciación

Ectodermo superficial	Cresta neural	Neuroectodermo del cerebro posterior
Células no sensoriales del laberinto membranoso	Células de la estría vascular localizadas en el conducto coclear	Células vellosas (sensoriales) del órgano espiral, utrículo, sáculo y canales semicirculares
	Células satélite de los ganglios espiral coclear y vestibular	Células de soporte de las células vellosas
	Células de Schwann de los nervios vestibular y coclear	Neuronas de los ganglios espiral coclear y vestibular

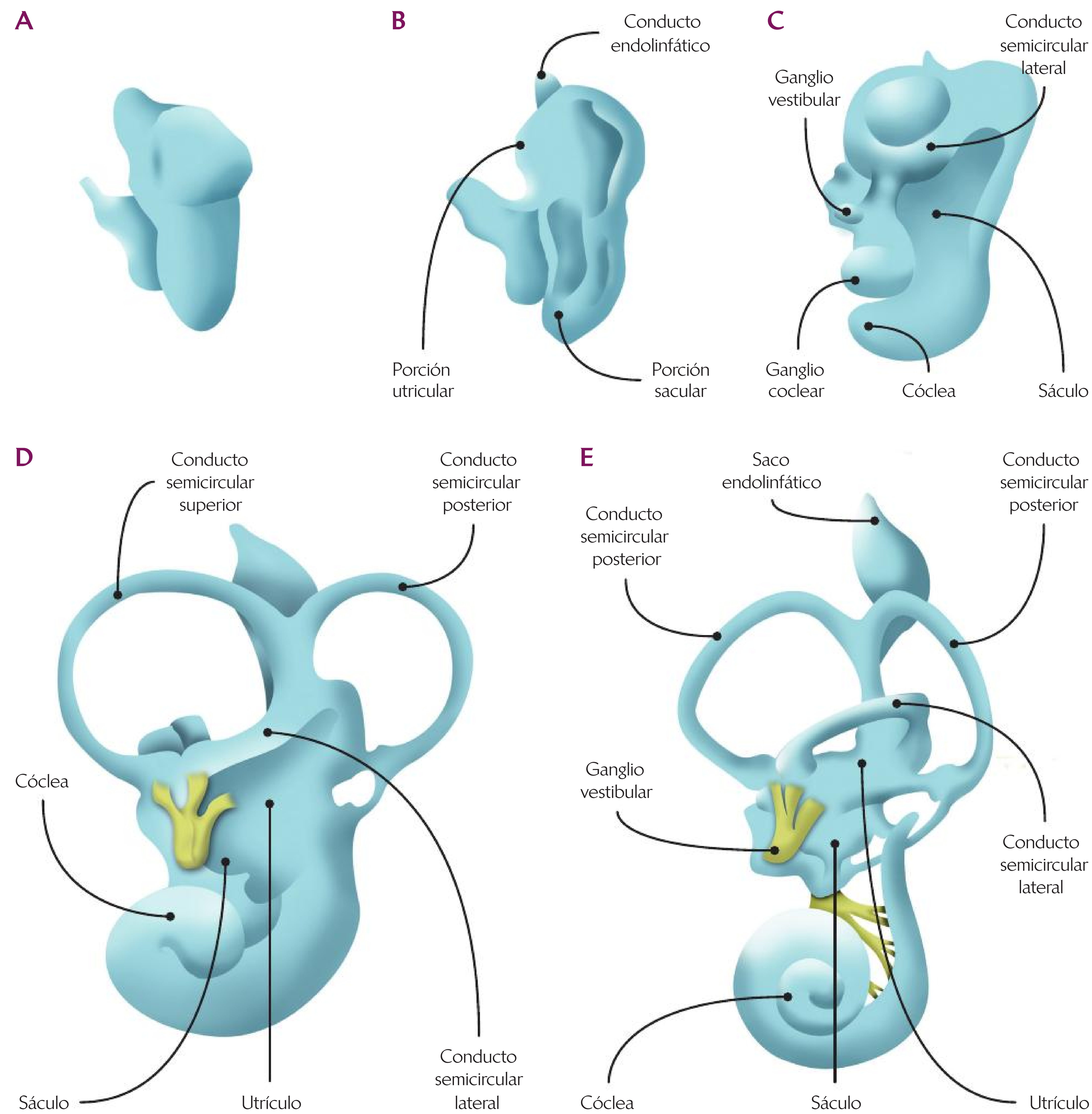


Figura 25-11. Esquema en el que se muestra el desarrollo del oído interno. A. Día 28. B. Día 33. C. Día 41. D. Día 50. E. Día 56

- De la porción utricular surgen el utrículo y los conductos semicirculares.
- De la porción sacular provienen el sáculo y el conducto coclear.

Entre la quinta y la octava semana se realiza la morfogénesis de las estructuras del oído interno, aunque la histodiferenciación concluye posteriormente. En la quinta semana se inicia la formación de los canales semicirculares por la expansión de tres bolsas aplanadas en cuyo centro las paredes se fusionan y reabsorben, quedando solo el borde de las bolsas que son los canales semicirculares. A partir de la sexta semana se separan el utrículo y el sáculo, y el sáculo del conducto coclear. El conducto coclear se forma del extremo de la porción sacular que se alarga y se enrolla. El órgano espiral se desarrolla de la pared del conducto coclear. Los ganglios vestibular y espiral aparecen por delaminación del otocisto.

La especificación de las estructuras que se van a formar del otocisto está determinada por la expresión de genes específicos en este. SHH es secretado por la notocorda y mantiene la expresión de *PAX-2, OTX-1* y *OTX-2* en el epitelio del otocisto, lo que contribuye a la formación del conducto coclear. La secreción de Wnt en el cerebro posterior induce la expresión de *DLX-5, DLX-6* y la de *GBX-2* en el epitelio del otocisto, que contribuye a la formación del laberinto vestibular. *DLX-5* y *DLX-6* dependen de la expresión de *GBX-2* y *BMP-4*.

Las células vellosas y las de soporte se originan de células progenitoras situadas en las áreas sensoriales específicas del otocisto. Estas áreas sensoriales corresponden a las que posteriormente serán las crestas ampollares de los conductos semicirculares, las máculas del utrícuo y el sáculo, y el órgano espiral del conducto coclear. Las señales NOTCH están implicadas en la definición de los límites de las áreas sensoriales y las células precursoras de estas áreas expresan *NOTCH-1* y *JAG-1*. Posteriormente, la expresión de *Atoh1* regula la diferenciación de estas células en las células vellosas.

La estría vascular está situada en la pared lateral del conducto coclear y está formada por un epitelio vascularizado que secreta la endolinfa. Se forma a partir del epitelio del conducto coclear que se origina del epitelio del otocisto en el que se incorporaron las células de la cresta neural. La endolinfa es muy importante para el funcionamiento de las células vellosas del oído interno. *KCNQ-1* y *KCN-1* codifican proteínas asociadas con canales de potasio en las células de la estría vascular importantes para la secreción del potasio en la endolinfa. Las mutaciones de estos genes causan sordera.

La formación del laberinto óseo comienza con la expresión de BMP-4 en el epitelio del otocisto que induce al mesénquima periótico. El mesénquima se diferencia en cartílago y forma la cápsula ótica cartilaginosa que rodea al laberinto membranoso. Durante el desarrollo aparecen espacios en la cápsula ótica cartilaginosa, y estos espacios se unen formándose así el espacio perilinfático. Finalmente, el cartílago se osifica y se constituye el laberinto óseo.

! ALTERACIONES AUDITIVAS

La discapacidad auditiva es el trastorno sensorial más frecuente y se estima que afecta a 1 de cada 850 nacidos vivos. Las personas afectadas tienen problemas para su integración social, desarrollo del habla y calidad de vida. Las causas son por:

- Factores ambientales, como infecciones que producen meningitis, fármacos ototóxicos o bajo peso al nacer.
- Factores genéticos, que son los responsables de más de la mitad de los casos de sordera. Estos se subdividen a su vez en no sindrómicos, si la sordera es el único defecto, y sindrómicos, si tienen otros defectos asociados. Se han identificado 36 genes relacionados con la sordera no sindrómica, por ejemplo, *MYO-15*, cuya alteración produce acortamiento en los estereocilios vestibulares y de la cóclea, o *GJB-2*, que produce degeneración de las células vellosas. Hay diferentes síndromes que incluyen sordera, como:
  - El síndrome renal-coloboma, que presenta sordera neurosensorial asociada con defectos renales y oculares y que se debe a una alteración en el gen *PAX-2*.
  - El síndrome de Waardenburg tipo IIA, que presenta sordera neurosensorial asociada con heterocromía del iris y que es por una alteración del gen *MITF*.
  - El síndrome de Jervell y Lange-Nielsen, que presenta discapacidad auditiva asociada con enfermedad cardíaca funcional y que es por una alteración del gen *KCNQ-1*.

Las alteraciones del oído interno van desde la falta o adelgazamiento de los conductos semicirculares, la formación de una cavidad quística vestibular o un conducto coclear corto o malformado, hasta la ausencia del desarrollo de la vesícula ótica y la formación de un quiste. Las mutaciones en los genes *EYA-1* y *POU3F4* producen alteraciones en el desarrollo de la cóclea. Estos defectos a menudo generan sordera.

Oído medio

El oído medio se desarrolla a partir de la primera bolsa faríngea, de mesénquima de la cresta neural y del mesodermo de los dos primeros arcos faríngeos (**Figura 25-12**).

En la cuarta semana, la primera bolsa faríngea crece lateralmente hacia la primera hendidura faríngea y esta proyección forma el receso tubotimpánico. De la porción distal se forma la cavidad timpánica y de la porción proximal la trompa o tuba faringotimpánica, que comunica la cavidad timpánica con la faringe.

Los huesecillos del oído se desarrollan a partir de condensaciones de mesénquima de la cresta neural de los primeros y segundos arcos faríngeos. El mesénquima se diferencia en los precursores cartilaginosos de los huesecillos que posteriormente se osifican. Del mesénquima del primer arco se originan el martillo y el yunque, y del segundo arco, el estribo. El receso tubotimpánico rodea a los huesecillos incluidos en un mesénquima que desaparece al final de la gestación por un proceso de cavitación,

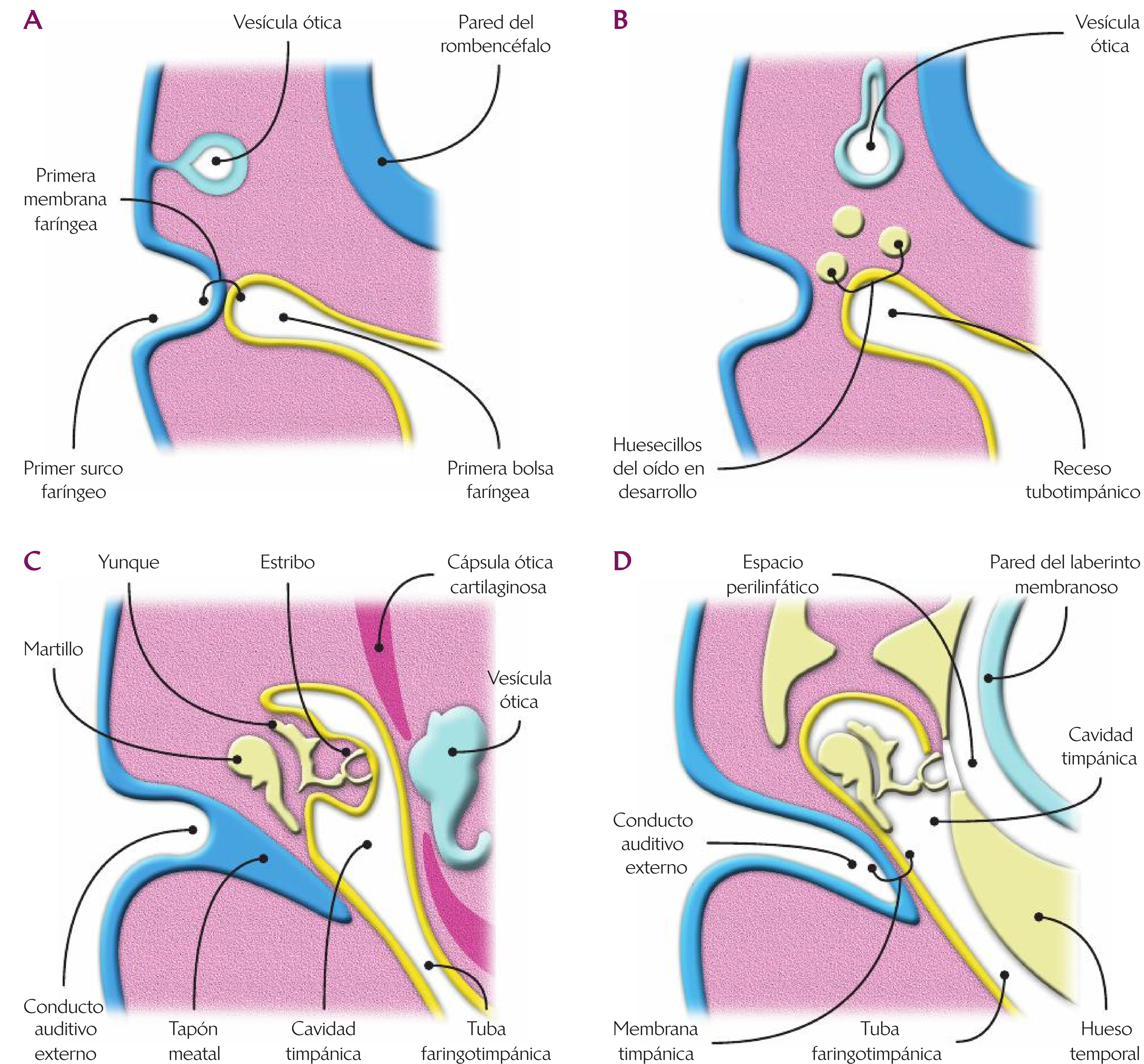


Figura 25-12. Esquema del desarrollo del oído medio y del conducto auditivo externo. **A.** Cuarta semana. Se observa la primera bolsa faríngea en relación con el primer surco faríngeo y la vesícula ótica ya formada. **B.** Quinta semana. Se pueden ver la formación del receso tubotimpánico de la primera bolsa faríngea y los precursores cartilaginosos de los huesecillos del oído. **C.** El receso tubotimpánico rodea a los huesecillos y está en la proximidad del otocisto y el conducto auditivo externo, en cuyo fondo se localiza el tapón meatal. **D.** El oído ya se ha desarrollado y se ilustra la relación del oído medio con el interno y el desarrollo de la membrana timpánica

y el epitelio de origen endodérmico de la cavidad timpánica reviste el interior de la cavidad así formada. Los huesecillos quedan libres en el interior de la cavidad, unidos a su pared por ligamentos de sostén derivados del mesénquima de la cresta neural.

Los músculos asociados con los huesecillos del oído son el músculo del martillo o músculo tensor del tímpano, que se diferencia del mesénquima de origen mesodérmico del primer arco faríngeo, y el músculo del estribo o músculo estapedio, que se diferencia del mesénquima de origen mesodérmico del segundo arco faríngeo.

El desarrollo del oído medio depende de señales moleculares como endotelina (EDN-1), factor de crecimiento fibroblástico 8 (FGF-8) y el ácido retinoico, que se ha demostrado que intervienen en el desarrollo de los arcos faríngeos. Las **mutaciones en *EDN-1*, *FGF-8* o el receptor del ácido retinoico** afectan el desarrollo de los huesecillos del oído.

ALTERACIONES DEL OÍDO MEDIO

Las alteraciones morfológicas del oído medio pueden presentarse con una cavidad timpánica normal con displasia de los huesecillos, con hipoplasia de la cavidad timpánica con huesecillos rudimentarios o aplásicos, o en la forma más grave con aplasia de la cavidad timpánica. Como resultado se produce una sordera o hipoacusia de transmisión o conducción y puede estar asociada con hipoacusia neurosensorial por alteraciones del oído interno. Las alteraciones en los huesecillos del oído son:

Hipoplasia o aplasia de los huesecillos

El martillo puede ser hipoplásico y estar fusionado a la pared de la cavidad timpánica o a la membrana timpánica. Es uno de los defectos más frecuentes de los huesecillos y se asocia con alteraciones del oído externo. Causa sordera y está presente en el síndrome de Treacher-Collins. El yunque y el estribo también presentan alteraciones como la falta del proceso lenticular en el yunque o la fijación de la platina del estribo.

Fusión de los huesecillos

También pueden estar fusionados a la pared de la cavidad timpánica. Las anomalías de los huesecillos frecuentemente se asocian con alteraciones de los músculos relacionados.

Oído externo

El oído externo se desarrolla del primer surco faríngeo y los dos primeros arcos faríngeos (**Figura 25-12**).

La membrana timpánica separa el oído medio del externo. Las ondas sonoras hacen vibrar al tímpano y así se transmiten al oído medio. La membrana timpánica se forma de las tres hojas germinativas:

- El ectodermo superficial, que recubre el primer surco faríngeo que se diferencia en el epitelio que forma la superficie externa de la membrana timpánica y que se continúa con la epidermis del conducto auditivo externo.
- El mesodermo del primer y segundo arcos faríngeos, que se diferencia en el mesénquima del que se origina el tejido conjuntivo que forma la capa media de la membrana.
- El endodermo del receso tubotimpánico, que se diferencia en el epitelio de la superficie interna de la membrana timpánica y se continúa con el epitelio de la cavidad timpánica.

El conducto auditivo externo se forma al final del segundo mes por la invaginación del primer surco faríngeo. Al inicio del tercer mes, el epitelio, de origen ectodérmico, del fondo del conducto en desarrollo prolifera y forma el tapón meatal que se canaliza alrededor de la semana 28, y así el conducto auditivo externo se extiende hasta la membrana timpánica.

El pabellón auricular comienza su formación en la sexta semana a partir de seis protuberancias, los tubérculos auriculares, alrededor del primer surco faríngeo del que se desarrolla el conducto auditivo externo. Tres tubérculos se forman en el primer arco faríngeo y los otros tres en el segundo arco faríngeo. De los tubérculos del primer arco surgen parte del hélix, la concha y el trago; y de los tubérculos del segundo arco, el hélix, el antihélix, el antitrago y el lóbulo.

Al principio los pabellones auriculares se forman en el embrión a la altura de la boca, pero a lo largo del desarrollo cambian su posición hasta alcanzar su ubicación final al inicio de la etapa fetal (**Figura 25-13**). Este movimiento de los pabellones es relativo y ocurre por el crecimiento diferencial del tamaño y la forma de las estructuras cefálicas y del cuello.

! ALTERACIONES DEL OÍDO EXTERNO

Microtia/anotia

La hipoplasia del pabellón auricular va desde una anomalía mínima o un apéndice único unido a un lóbulo rudimentario, hasta la ausencia total (anotia). Cuando hay una alteración en el pabellón auricular, se puede presentar también un conducto auditivo estrecho que termina en una bolsa ciega, es decir, ausencia de la membrana timpánica. En el caso de la microtia no sindrómica, en el 80% de los individuos hay atresia del conducto auditivo externo. Es común que exista sordera dependiendo de la obstrucción del conducto auditivo o si también está asociada con alteraciones en el oído medio. La microtia es más frecuentemente unilateral y afecta más a los hombres. Cuando es sindrómica, se presenta en los síndromes de Goldenhar, Treacher-Collins, Nager y Fraser, las trisomías 21 y 18, y en la embriopatía diabética. Se considera que la patogenia es por un defecto en la migración de las células de la cresta neural, alteraciones vasculares o deformaciones.

Implantación baja del pabellón auricular

Se considera que la implantación es baja cuando el borde superior del hélix se encuentra por debajo del plano que pasa por el ángulo de la órbita. Acompaña a numerosos síndromes y también se puede asociar con rotación anómala.

Poliotia

Es una anomalía muy rara que consiste en la duplicación del pabellón auricular. Es más frecuente encontrar tubérculos rudimentarios y que se asocie con la anotia o la microtia.

Estenosis o atresia del conducto auditivo externo

Puede ser ósea o membranosa y asociarse con alteraciones del pabellón auricular, del oído medio o ambos.

Fístulas y quistes preauriculares

Se producen por el cierre incompleto del primer surco faríngeo. La mayoría son unilaterales y de predominio femenino. Pueden producir síntomas por infección y formación de abscesos.

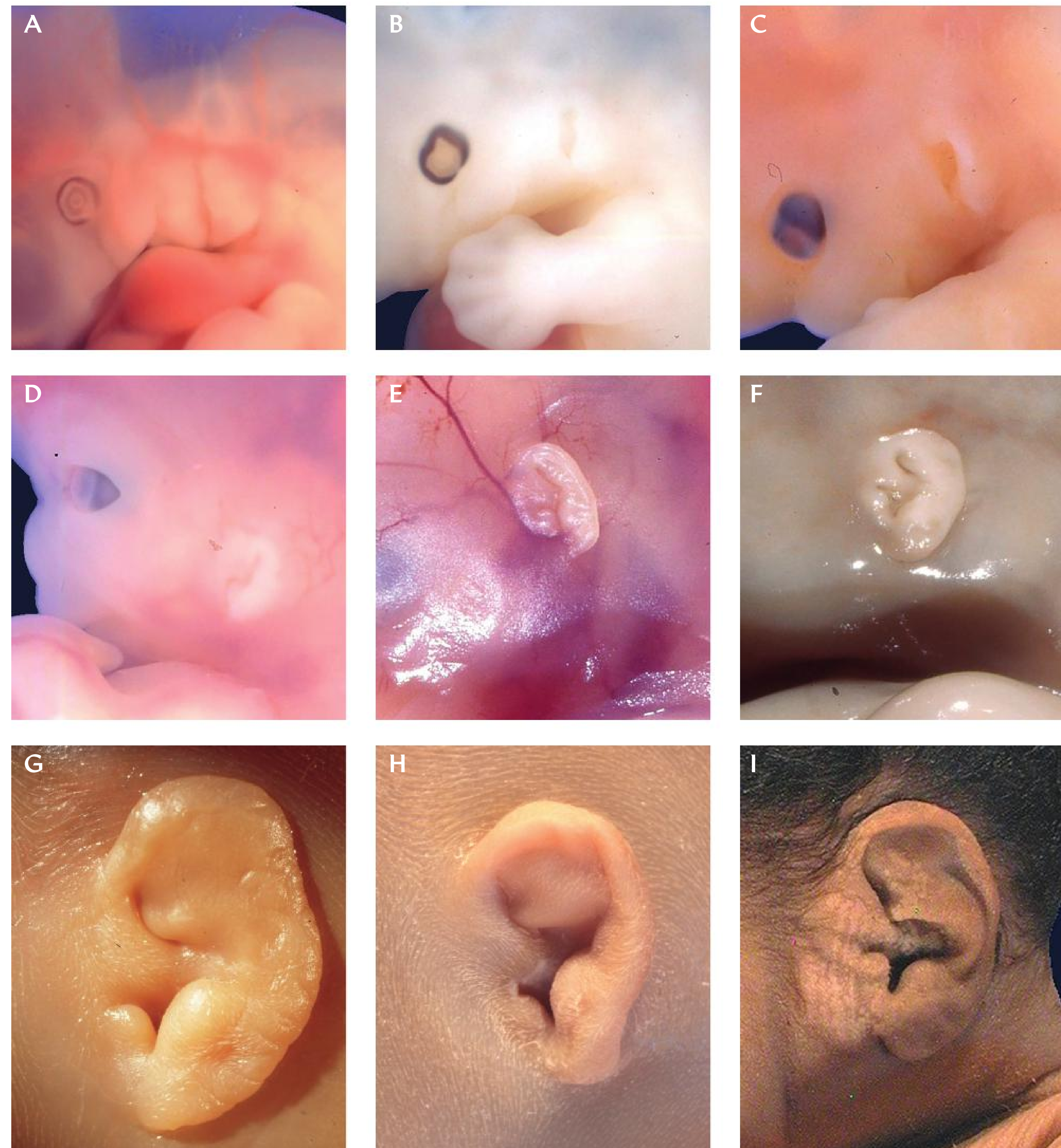


Figura 25-13. Desarrollo del pabellón auricular humano. **A.** Embrión del estadio 16 (sexta semana). **B.** Embrión del estadio 18 (séptima semana). **C.** Embrión del estadio 19 (séptima semana). **D.** Embrión del estadio 22 (octava semana). **E.** Feto de 10 semanas. **F.** Feto de 14 semanas. **G.** Feto de 18 semanas. **H.** Feto de 20 semanas. **I.** Feto de 30 semanas

RESUMEN

- El ojo y sus anexos son de origen ectodérmico, ya que se desarrollan del ectodermo superficial, el neuroectodermo y la cresta neural.
- El ojo comienza su desarrollo con la formación de la vesícula óptica por evaginación del prosencéfalo. La vesícula óptica induce al ectodermo superficial para que se engrose y forme la placoda de la lente. La vesícula óptica y el ectodermo superficial se invaginan y forman la copa óptica y la vesícula de la lente.
- De la porción posterior de la copa óptica se desarrolla la retina y del borde anterior surgen los epitelios del cuerpo ciliar y del iris. El estroma y los músculos del cuerpo ciliar y del iris se forman a partir del mesénquima que rodea a la copa óptica y que proviene de la cresta neural. La esclerótica y la conjuntiva se crean a partir del mesénquima que proviene de la cresta neural.
- La córnea se desarrolla a partir del ectodermo superficial inducido por la lente. El ectodermo superficial se diferencia en el epitelio anterior de la córnea y el mesénquima de la cresta neural se diferencia en el estroma y el epitelio posterior.
- Los párpados y la conjuntiva se forman por pliegues de ectodermo superficial y mesénquima de la cresta neural. Las glándulas lagrimales y las del párpado se originan del ectodermo y el tejido conjuntivo, y los músculos del párpado del mesénquima de las crestas neurales.
- El oído interno se forma a partir de la vesícula ótica, que surge por invaginación del ectodermo superficial. A esta vesícula se incorporan las células de la cresta neural y del neuroectodermo del cerebro posterior adyacente.
- Las células sensoriales del sentido del equilibrio y de la audición y las neuronas de los ganglios relacionados derivan del neuroectodermo, las células de la estría vascular, las células satélite de los ganglios y las de Schwann de la cresta neural, mientras que el epitelio no sensorial proviene del ectodermo superficial.
- El oído medio se forma del receso tubotimpánico, que deriva de la primera bolsa faríngea, y de él se van a desarrollar la cavidad timpánica y la tuba faringotimpánica. Los huesecillos del oído son creados por osificación endocondral de precursores cartilaginosos de los dos primeros arcos faríngeos.
- El conducto auditivo externo se forma del primer surco faríngeo y el pabellón auricular de los dos primeros arcos faríngeos.

AUTOEVALUACIÓN

Visita el sitio web complementario para resolver las siguientes preguntas:

( ) **1.** De la capa interna de la copa óptica se desarrolla:
a. Epitelio pigmentado de la retina
b. Músculo dilatador de la pupila
c. Epitelio pigmentado del cuerpo ciliar
d. Retina neural

( ) **2.** El músculo ciliar se desarrolla a partir de:
a. Capa interna de la copa óptica
b. Capa externa de la copa óptica
c. Mesodermo que rodea la copa óptica
d. Mesénquima de la cresta neural

( ) **3.** Su origen es de la vesícula ótica:
a. Laberinto óseo
b. Cavidad timpánica
c. Conductos semicirculares
d. Huesecillos del oído

( ) **4.** Las células sensoriales del órgano de Corti se originan de:
a. Porción sacular
b. Porción utricular
c. Cresta neural
d. Apéndice endolinfático

( ) **5.** La cavidad timpánica se desarrolla a partir de:
a. Vesícula ótica
b. Primer surco faríngeo
c. Primera bolsa faríngea
d. Crestas neurales

( ) **6.** En el desarrollo del ojo, las crestas neurales se diferencian en:
a. Neuronas de la retina
b. Músculo dilatador de la pupila
c. Epitelio posterior de la córnea
d. Fibras de la lente

( ) **7.** Por la persistencia de la fisura coroidea se produce:
a. Coloboma de la retina
b. Persistencia de la membrana pupilar
c. Aniridia
d. Glaucoma congénito

( ) **8.** La estructura que induce la formación de la esclerótica y la coroides es:
a. Lente
b. Cuerpo ciliar
c. Retina
d. Iris

( ) **9.** La alteración en la migración de las células de la cresta neural en los arcos faríngeos primero y segundo puede ocasionar una falta en el desarrollo del:
a. Tapón meatal
b. Músculos del martillo y el estribo
c. Membrana del tímpano
d. Martillo, yunque y estribo

( ) **10.** Es el gen que se expresa en las vesículas óticas para su crecimiento y desarrollo:

a. *Nkx2.5*
b. *PAX-2*
c. *PAX-6*
d. *SHH*

 VISITA EL SITIO WEB Y ENCONTRARÁS:

- Figuras
- Casos clínicos
- Embriofetoteca
- Enlaces de interés
- Lecturas recomendadas

CAPÍTULO 26

DESARROLLO DEL SISTEMA TEGUMENTARIO

Hilda Gloria Pérez Pineda
Héctor R. Martínez Menchaca
Gerardo Rivera Silva
Juan B. García Flores
Isabel García Peláez
Laura G. Flores Peña

OBJETIVOS

- Identificar los procesos que ocurren durante el desarrollo normal del sistema tegumentario, así como los diferentes tipos de células y tejidos que lo integran.
- Explicar los mecanismos de inducción en la formación de las estructuras.
- Describir la patogenia de algunas alteraciones de este sistema.

INTRODUCCIÓN

El sistema tegumentario está constituido por la piel y sus anexos, las glándulas mamarias y los dientes.

La piel reviste la superficie externa de todo el cuerpo; sin embargo, no es una simple cubierta inerte, sino un órgano con importantes funciones que le permiten al organismo interactuar con el ambiente exterior. Presenta variaciones en grosor y estructura según las diferentes regiones del cuerpo, para poder llevar a cabo sus funciones adecuadamente. La piel protege al organismo de pérdidas de agua, cambios de temperatura, radiaciones ultravioleta e infecciones, además de actuar como órgano sensitivo, transmitir información al sistema nervioso de tacto, dolor y temperatura, y participar en la defensa inmunitaria del organismo.

Estructuralmente, la piel está constituida por dos capas: la epidermis y la dermis, las cuales provienen de diferentes orígenes embrionarios. La epidermis se origina del ectodermo superficial, con participación de la cresta neural y del sistema hematopoyético. La dermis proviene del mesodermo lateral, mesodermo de los dermatomos y la cresta neural (**Figura 26-1**).

La epidermis está conformada por un epitelio plano estratificado, organizado en cuatro estratos claramente identificables, que de la profundidad a la superficie son: 1) estrato basal o germinativo, que es la única capa que presenta células con actividad mitótica, también llamadas "células madre"; entre estas células basales se observan otras, los melanocitos, que son células productoras de melanina; 2) estrato espinoso, que contiene varias capas de células originadas en la capa basal; 3) estrato granuloso, el cual está formado por una a tres capas de células con numerosos gránulos de queratohialina en su citoplasma; y 4) estrato córneo, que se compone de numerosas capas de células aplanadas, anucleadas y totalmente queratinizadas. En la piel gruesa de las regiones palmoplantares se observa una quinta capa entre el estrato granuloso y el córneo, denominada ***estrato lúcido***.



Figura 26-1. Diagrama en el que se muestra el origen embrionario de la piel

La dermis es la capa de tejido conjuntivo a la cual está adosada la epidermis. En el tejido conjuntivo de la dermis se insertan los folículos pilosos, las glándulas sebáceas y las glándulas sudoríparas. La dermis está constituida por dos capas: la más superficial, por debajo de la epidermis, es el estrato papilar, y la más profunda es el estrato reticular.

DESARROLLO ESTRUCTURAL Y DIFERENCIACIÓN DE LA PIEL

La epidermis se origina por la diferenciación del ectodermo superficial. La dermis se forma a partir del mesodermo o las crestas neurales en la cabeza y el cuello. Las células del ectodermo se diferencian en los queratinocitos y constituyen un epitelio plano estratificado al que se incorporan las células de la cresta neural, que se diferencian en los melanocitos, y las de la médula ósea, que se diferencian en las células de Langerhans.

Epidermis

El ectodermo superficial, después de la gastrulación, está conformado por una capa única de células que da origen al sistema nervioso y al epitelio de la piel o epidermis. Para que el ectodermo desarrolle su destino hacia epidermis, se requiere la acción de las moléculas señalizadoras Wnt para bloquear a los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF, ***fibroblast growth factors***), ya que si se expresan estos factores de crecimiento el ectodermo se diferenciará a tejido nervioso; además, las células del ectodermo no neural tienen que expresar proteínas morfogenéticas óseas (BMP, ***bone morphogenetic proteins***) para su diferenciación en epidermis.

Después de la neurulación, la epidermis inicia su desarrollo como una capa única de células epiteliales que proliferan y forman los diferentes estratos (**Figura 26-2A**). En la cuarta semana, las células del ectodermo proliferan y dan origen a una segunda capa superficial denominada *peridermo* (**Figuras 26-2B y 26-3A**); el peridermo es una capa transitoria de células aplanadas con alto contenido de glucógeno. En la semana 8, la epidermis está formada por dos capas: la capa basal o germinativa, con actividad mitótica, y el peridermo propiamente dicho. A partir de la semana 10, las células de la capa basal proliferan y forman otra capa entre esta y el peridermo, conocida como *capa intermedia* (**Figuras 26-2C y 26-3B**). Las células de la capa intermedia se diferencian para formar la capa espinosa. A medida que avanza el desarrollo, las células de la capa espinosa se diferencian para formar la capa granular, las cuales finalmente dan origen a la capa córnea. Las capas características de la epidermis posnatal se pueden reconocer en las semanas 21-24: capa basal o germinativa (la más profunda), capa espinosa (la primera capa suprabasal), capa granulosa (la siguiente capa hacia el exterior) y capa córnea (**Figuras 26-2D y 26-3D**). Cuando estas capas están ya diferenciadas, las células del peridermo presentan apoptosis, se desprenden paulatinamente y se depositan

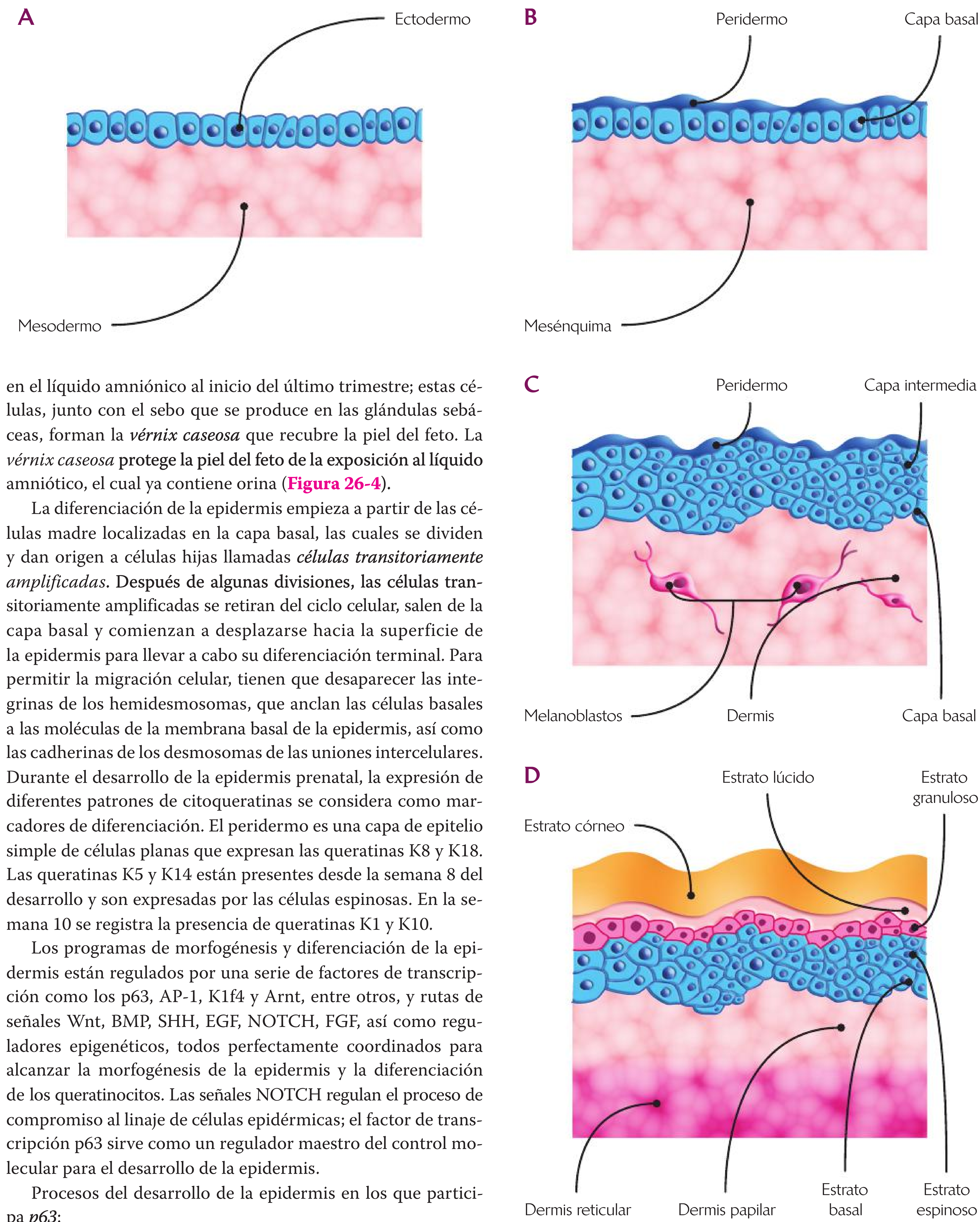


Figura 26-2. Esquemas que ilustran el desarrollo de la epidermis. A. Cuarta semana. Se muestra la capa ectodérmica única después de la neurulación. **B.** Séptima semana. Se observa el desarrollo de una segunda capa superficial, el peridermo. **C.** Semana 10. Se forma una tercera capa, el estrato intermedio; además están presentes los melanoblastos en la dermis para posteriormente desplazarse a la epidermis. **D.** Final del cuarto mes. Ya están presentes todos los estratos que caracterizan a la epidermis y las capas de la dermis

en el líquido amniónico al inicio del último trimestre; estas células, junto con el sebo que se produce en las glándulas sebáceas, forman la ***vérnix caseosa*** que recubre la piel del feto. La *vérnix caseosa* **protege la piel del feto de la exposición al líquido** amniótico, el cual ya contiene orina (**Figura 26-4**).

La diferenciación de la epidermis empieza a partir de las células madre localizadas en la capa basal, las cuales se dividen y dan origen a células hijas llamadas ***células transitoriamente** amplificadas*. **Después de algunas divisiones, las células tran**sitoriamente amplificadas se retiran del ciclo celular, salen de la capa basal y comienzan a desplazarse hacia la superficie de la epidermis para llevar a cabo su diferenciación terminal. Para permitir la migración celular, tienen que desaparecer las integrinas de los hemidesmosomas, que anclan las células basales a las moléculas de la membrana basal de la epidermis, así como las cadherinas de los desmosomas de las uniones intercelulares. Durante el desarrollo de la epidermis prenatal, la expresión de diferentes patrones de citoqueratinas se considera como marcadores de diferenciación. El peridermo es una capa de epitelio simple de células planas que expresan las queratinas K8 y K18. Las queratinas K5 y K14 están presentes desde la semana 8 del desarrollo y son expresadas por las células espinosas. En la semana 10 se registra la presencia de queratinas K1 y K10.

Los programas de morfogénesis y diferenciación de la epidermis están regulados por una serie de factores de transcripción como los p63, AP-1, K1f4 y Arnt, entre otros, y rutas de señales Wnt, BMP, SHH, EGF, NOTCH, FGF, así como reguladores epigenéticos, todos perfectamente coordinados para alcanzar la morfogénesis de la epidermis y la diferenciación de los queratinocitos. Las señales NOTCH regulan el proceso de compromiso al linaje de células epidérmicas; el factor de transcripción p63 sirve como un regulador maestro del control molecular para el desarrollo de la epidermis.

Procesos del desarrollo de la epidermis en los que participa *p63*:

- Mantiene la proliferación de las células madre epidérmicas.
- Es necesario para la formación de las capas de la epidermis.
- Interviene en la diferenciación de los queratinocitos.
- Es importante para la adhesión entre los queratinocitos.
- Controla la adhesión de los queratinocitos a la membrana basal y la formación de esta.

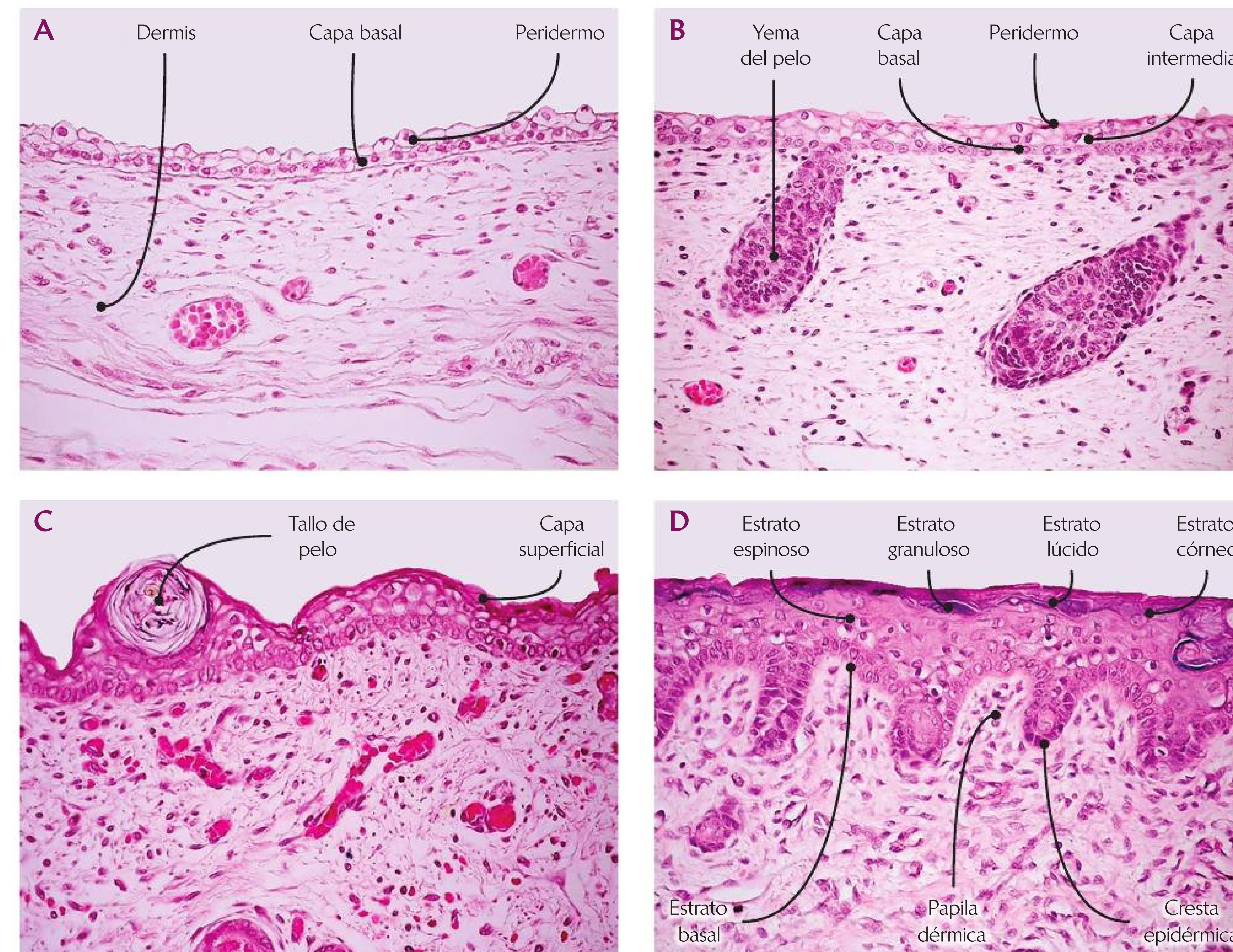


Figura 26-3. Fotomicrografías de piel de fetos humanos. **A-C.** Piel delgada de abdomen. **D.** Piel gruesa de la planta del pie. **A.** Semana 9. Se observa la epidermis formada por una capa basal y el peridermo. La dermis está formada por tejido conjuntivo laxo. **B.** Semana 15. La epidermis está formada por la capa basal, la capa intermedia y el peridermo. En la dermis se observa la yema del pelo. **C, D.** Semana 20. "C" es piel delgada en la que se ve la epidermis menos diferenciada que en "D", que es piel gruesa. En "C" se observa que la capa superficial está formada por células queratinizadas, aunque no forman un estrato córneo; en la superficie se aprecia un tallo del pelo y en la dermis se observan abundantes capilares. En "D" se pueden observar en la epidermis todos los estratos, así como las crestas epidérmicas y las papilas dérmicas

- Participa en la formación de la barrera epidérmica.
- Es indispensable para la interacción epitelio-mesénquima, necesaria para el desarrollo de los anexos de la epidermis.

Las alteraciones en la expresión del gen *p63* se asocian con el desarrollo de displasias ectodérmicas, las cuales son un grupo de enfermedades congénitas que presentan alteraciones en la morfogénesis de los derivados ectodérmicos. Las estructuras más comprometidas en las displasias ectodérmicas son la epidermis, el pelo, las uñas, las glándulas sudoríparas ecrinas y los dientes (**Alteraciones congénitas de la piel**).

! ALTERACIONES CONGÉNITAS DE LA PIEL

En muchas enfermedades epidérmicas, los genes se expresan en capas específicas de la epidermis y están asociados con distintos fenotipos, por ejemplo: las mutaciones en genes que se expresan en la capa basal, tales como *K5* y *K14*, se relacionan con el fenotipo ampular; las mutaciones en genes que se expresan en la capa más externa de la epidermis, tales como loricrina, se vinculan con hiperqueratosis y piel seca o escamosa.

Ictiosis

Son un grupo heterogéneo de genodermatosis que se presentan de forma tanto hereditaria como adquirida, caracterizadas por un defecto de la queratinización cuya manifestación clínica principal es el agrietamiento y la descamación de la epidermis (**Figura 26-5**). Hay varios tipos de ictiosis hereditarias, aunque las más frecuentes son:

Ictiosis vulgar

Es la forma más frecuente de ictiosis; se presenta en 1 de cada 300 recién nacidos y se hereda con un patrón autosómico dominante con expresión variable. En dos tercios de los casos se

manifiesta en el primer año de vida, mientras que en el otro tercio lo hace después de los 6 meses. La enfermedad se caracteriza por la presencia de escamas romboidales grandes y translúcidas, predominantemente en las caras extensoras de los miembros; los pliegues axilares, interglúteos, poplíteos e inguinales no están afectados. Su intensidad puede variar con el clima y la humedad ambiental, y hay tendencia a la involución del cuadro con la edad. En el examen histopatológico se observa hiperqueratosis, el estrato granuloso puede estar disminuido o ausente, y la actividad mitótica y el tránsito transepidérmico son normales. En esta enfremedad se ha detectado una alteración de la profilagrina que causa disminución de la filagrina. La filagrina interactúa con la queratina, y al estar disminuida, se altera la queratinización y la descamación por retención de las células queratinizadas.

Ictiosis recesiva ligada al cromosoma X

Es el segundo tipo más frecuente de ictiosis, presentándose en 1 de cada 2000-6000 recién nacidos. Afecta a varones y se hereda con patrón recesivo ligado al cromosoma X; se presenta poco tiempo después del nacimiento con descamación que va disminuyendo y posteriormente regresa a los 3 o 4 meses de edad. Se distingue de la ictiosis vulgar por el compromiso de los pliegues de flexión; afecta cuello, pabellones auriculares y cuero cabelludo. Puede asociarse con opacidad corneal que no afecta la visión. Se debe a una deficiencia en la actividad de la enzima sulfatasa esteroidea, con acumulación de sulfato de colesterol en las células epidérmicas, lo que permite que haya mayor adhesividad entre estas, probablemente al impedir la proteólisis de los desmosomas en el estrato córneo.



Figura 26-4. Feto de 20 semanas que se observa cubierto por la *vernix caseosa*



Figura 26-5. Fotografía de un embrión del estadio 22 (8 semanas) con ictiosis. Nótese la película transparente que cubre la superficie obstaculizando el desarrollo de ojos, nariz y boca

Bebé arlequín

Se hereda de forma autosómica recesiva. Se caracteriza por hiperqueratosis que produce una especie de coraza con hendiduras profundas que restringe los movimientos, incluso los respiratorios, y dificultad en la succión. Los individuos afectados presentan ectropión, eversión de los labios, ojos pequeños y orejas adheridas. Mueren a los pocos días o semanas del nacimiento.

Bebé colodión

El bebé colodión nace envuelto en una membrana transparente que cubre todo el cuerpo, la cual puede afectar la respiración y la succión y dificultar el control de la temperatura. Además, puede presentar ectropión, boca de pescado, obstrucción de las narinas y atrofia ungueal. En las primeras 2 semanas, la membrana se rompe, dejando escamas laminares y fisuras palmoplantares en los pliegues flexores. En el examen histopatológico se observa hiperqueratosis, estrato granuloso disminuido y obstrucción de las glándulas sudoríparas ecrinas. En el 10% de los casos, la enfermedad remite y los pacientes tendrán la piel normal, pero la mayoría de los bebés desarrollarán ictiosis laminar.

Ictiosis laminar (eritrodermia ictiosiforme congénita no ampular)

Se hereda de forma autosómica recesiva. Afecta la piel de todo el cuerpo y los pliegues están comprometidos. En casi todos los casos se presenta eritema que puede variar en cuanto a intensidad, aun en una misma familia; además, se puede observar ectropión, deformidad de las orejas, pelo fino y corto, fisuras palmoplantares y obstrucción de las glándulas sudoríparas con disminución de sudor y elevación de la temperatura. Al examen histopatológico se encuentra hiperqueratosis, mitosis aumentadas y el tiempo de tránsito epidérmico está disminuido.

Eritrodermia ictiosiforme congénita ampular

Se hereda de forma autosómica dominante. Se presenta en 1 de cada 250 000 nacimientos. Su origen es por mutación de los genes de las queratinas *K5* y *K14*. Las lesiones presentes al nacimiento son eritema y ampollas, que pueden ser leves o intensas. Al examen histopatológico se observa epidermólisis con degeneración granulosa, vacuolización perinuclear, actividad mitótica aumentada y tránsito epidérmico disminuido.

Origen de las células de la epidermis

Las células de la epidermis tienen diferentes orígenes:

- **Queratinocitos**. Son las células que forman el epitelio plano estratificado de la epidermis. Provienen del ectodermo superficial después de la neurulación.
- **Melanocitos**. Son células productoras de melanina. Se originan al final de la etapa embrionaria cuando las células de la cresta neural migran a la dermis en desarrollo y de ahí a la epidermis. Estas células desarrollan abundantes prolongaciones ramificadas, diferenciándose a melanoblastos. Cuando los melanoblastos inician la producción de melanina, pigmento que da color a la piel, estos se diferencian a melanocitos. Los melanocitos no desarrollan desmosomas ni ningún mecanismo de adherencia con los queratinocitos. La melanina se empieza a producir a mitad del embarazo y se detecta primero en los fetos de piel oscura que en los de piel blanca. El número de melanocitos es aproximadamente el mismo en todas las razas, lo que varía es el tamaño y disposición de los melanosomas, lo cual está determinado genéticamente. Si por alguna causa el proceso de producción de la melanina no es adecuado, da lugar a varias enfermedades de la piel, la cual no presenta su color normal (**Alteraciones de la pigmentación de la piel**).
- **Células de Langerhans**. Son células presentadoras de antígeno que se originan en la médula ósea. Migran hacia la epidermis al final de la semana 12, alojándose principalmente en el estrato espinoso, donde terminan su diferenciación. No establecen adhesión a través de desmosomas con los queratinocitos y son responsables del reconocimiento de antígenos presentes en la epidermis, para tratarlos y presentarlos a los linfocitos T, induciendo una respuesta inmunitaria.
- **Células de Merkel**. Son células que funcionan como mecanorreceptores de tacto ligero que son esenciales para la discriminación de forma y textura de objetos. Son abundantes en los pulpejos de los dedos, la palma de las manos y la planta de los pies. Algunos estudios recientes han demostrado que las células de Merkel se originan de las células madre epidérmicas a través de un proceso de maduración regulado por activación secuencial de genes específicos. Las células de Merkel están presentes desde la semana 8 del desarrollo prenatal. Se localizan entre las células basales a las cuales están adheridas por desmosomas y contienen filamentos de queratina en su citoplasma.

! ALTERACIONES DE LA PIGMENTACIÓN DE LA PIEL

Albinismo

Es una enfermedad con patrón de herencia autosómica recesiva caracterizada por la falta de melanina en todo el cuerpo y con alteraciones en la piel, el pelo y la retina. Los melanocitos suelen estar presentes en cantidades normales, pero no producen melanina por falta de la enzima tirosinasa. La piel y el pelo de estos individuos son totalmente blancos. La melanina protege a las células de la luz ultravioleta, por lo que en este caso la exposición al sol representa un alto riesgo de cáncer de piel.

Piebaldismo o albinismo parcial

Es una enfermedad con un patrón de herencia autosómica dominante, con ausencia de melanina en un mechón de pelo y en algunas placas de piel en diferentes partes del cuerpo. Cuando se asocia con heterocromía del iris y sordera, se conoce como *síndrome de Waardenburg*. Se origina por defectos de la migración de células de la cresta neural.

Dermatoglifos

La epidermis y la dermis se unen de manera sinuosa e interpenetrante. La epidermis penetra en la dermis por medio de las crestas epidérmicas y la dermis se proyecta en la epidermis a través de las papilas dérmicas (**Figura 26-3D**). Las crestas epidérmicas se forman por proliferación de las células de la capa basal y producen surcos y bordes en la superficie palmar y plantar, creando un dibujo único para cada individuo determinado genéticamente y conocido como ***dermatoglifos***. Las crestas comienzan a formarse en la semana 10 y se establecen de manera permanente en la semana 17. Se presentan primero en las manos, con una semana de diferencia respecto a los pies.

Dermis

La dermis se origina del mesodermo, el cual proviene de dos zonas diferentes: el mesodermo lateral y el mesodermo de los dermomiotomos de las somitas. También participan células de la cresta neural en la formación de la dermis en la cara, cráneo y región anterior del cuello.

Inicialmente, la dermis está representada por células mesenquimatosas que están unidas a través de sus prolongaciones y secretan una matriz extracelular que en este momento está constituida principalmente por ácido hialurónico. Al principio del tercer mes, las células mesenquimatosas adquieren el aspecto fusiforme de los fibroblastos y aparecen las primeras fibras de colágeno y fibras elásticas (**Figura 26-3**). Alrededor de la semana 16, la dermis se organiza en dos capas, la superior o capa papilar, que incluye fibras finas, y otra, la profunda o capa reticular, que incluye haces de grandes fibras de colágeno. La dermis del feto de 20 semanas presenta las características de la dermis adulta, aunque comparativamente aún es delgada. Al mismo tiempo se forman vasos de tipo capilar, que más tarde se diferencian en arterias y venas (**Figura 26-3C**).

Las estructuras nerviosas empiezan a aparecer en la quinta semana y tienen diferentes orígenes. Entre la semana 8 y 12, los nervios sensitivos completan los arcos reflejos.

El desarrollo coordinado de la epidermis y la dermis se lleva a cabo a través de señales inductivas recíprocas entre las dos capas. Estas señales inductivas permiten el desarrollo de los derivados epidérmicos, así como de las diferencias regionales de su estructura. En experimentos de recombinación se ha visto que cuando el ectodermo de una zona del organismo se combina con la dermis de otra zona, el ectodermo se diferencia de acuerdo con el patrón regional de la dermis subyacente, y no con el patrón que corresponde al lugar de origen del ectodermo.

DESARROLLO DE LOS ANEXOS DE LA PIEL

Los anexos de la piel: pelo, uñas y glándulas sebáceas y sudoríparas, son estructuras que se originan en la epidermis. El desarrollo temprano de estos anexos es similar, iniciándose con la aparición de una condensación epitelial que forma una placoda, que posteriormente se invagina para producir una yema. La morfogénesis de los anexos depende de una interacción inductiva epitelio-mesénquima a través de señales moleculares.

Pelo

Los folículos del pelo comienzan su desarrollo a principios de la etapa fetal, siguiendo un gradiente cefalocaudal.

Los procesos que se presentan durante el desarrollo del folículo piloso en la etapa prenatal se conservan en los ciclos de crecimiento durante la vida posnatal; estos procesos implican una serie de señales entre las células de la epidermis y el mesénquima. La morfogénesis del folículo piloso depende de la interacción de señales Wnt, SHH, NOTCH y BMP, entre otras. Las señales de la familia Wnt desempeñan un papel esencial durante la inducción del folículo piloso, SHH participa en la morfogénesis y diferenciación tardía, las señales NOTCH determinan el destino de las células madre y las BMP participan en la diferenciación celular.

La morfogénesis del folículo piloso inicia con una condensación local de células de la capa basal de la epidermis para formar una placoda como respuesta al mensaje que le envía el mesénquima a través de moléculas de señalización Wnt (**Figuras 26-3B y 26-6A,B**). Formada la placoda epitelial, esta a su vez envía señales a las células del mesénquima subyacente, las cuales proliferan para formar, bajo la placoda epitelial, una condensación dérmica. La posición y espaciado específico de las placodas se establece a través de señales tempranas del mesénquima. La condensación dérmica envía una segunda señal a través de Wnt-5a a las placodas epiteliales para que proliferen invaginándose en la dermis en forma de yema. Otros factores dérmicos necesarios para el crecimiento epitelial inferior de la yema son FGF y BMP inhibidor, *noggin*. La condensación dérmica queda incluida en el extremo distal de las células epiteliales de la yema y da origen a la papila dérmica (**Figura 26-6C**). Las señales SHH, reguladas por señales Wnt a través de *Lef-1*, son expresadas por las placodas epiteliales, las cuales son importantes para el desarrollo y maduración de la papila dérmica e influyen tanto en el mesénquima como en el epitelio para desarrollar el folículo piloso. La yema se ensancha y engruesa en su porción inferior y forma un bulbo que envuelve a la papila dérmica; al continuar el desarrollo del folículo piloso se desarrolla la vaina de la raíz interna y externa; las células epiteliales centrales del bulbo forman la matriz germinal a partir de las cuales se desarrolla el tallo del pelo. El crecimiento del pelo es resultado de la multiplicación de las células de la matriz germinal que rodean a la papila dérmica, las cuales proliferan durante la maduración del folículo empujando el tallo del pelo hacia el exterior a través del canal folicular. La vaina interna de la raiz expresa *K5* y *K14*, mientras que la vaina externa, *K10*. A partir de fibroblastos especializados de origen mesenquimatoso se desarrolla la vaina dérmica, que recubre el epitelio del folículo piloso y se diferencian fibras musculares lisas que dan origen al músculo erector del pelo, el cual se une a la vaina dérmica de la raíz y a la capa papilar de la dermis (**Figura 26-6D**). Las contracciones de los músculos erectores del pelo hacen que este quede en una posición casi vertical, y al mismo tiempo deprimen la piel en el sitio donde se fija el músculo (piel de gallina). Los pelos de las cejas y pestañas no tienen músculos erectores y en las axilas y algunas partes de la cara se desarrollan poco. Los melanoblastos que migran hacia el folículo piloso se diferencian en melanocitos y producen melanina, que es incorporada a las células de la matriz germinal y da coloración al pelo. Los primeros pelos que se forman son finos, suaves, ligeramente pigmentados; aparecen al final de la semana 12 y reciben el nombre de *lanugo*. Los pelos del lanugo se desprenden antes del nacimiento y son reemplazados por pelos más gruesos durante el período perinatal. El pelo sobresale en la epidermis entre las semanas 15 y 20 (**Figura 26-3C**).

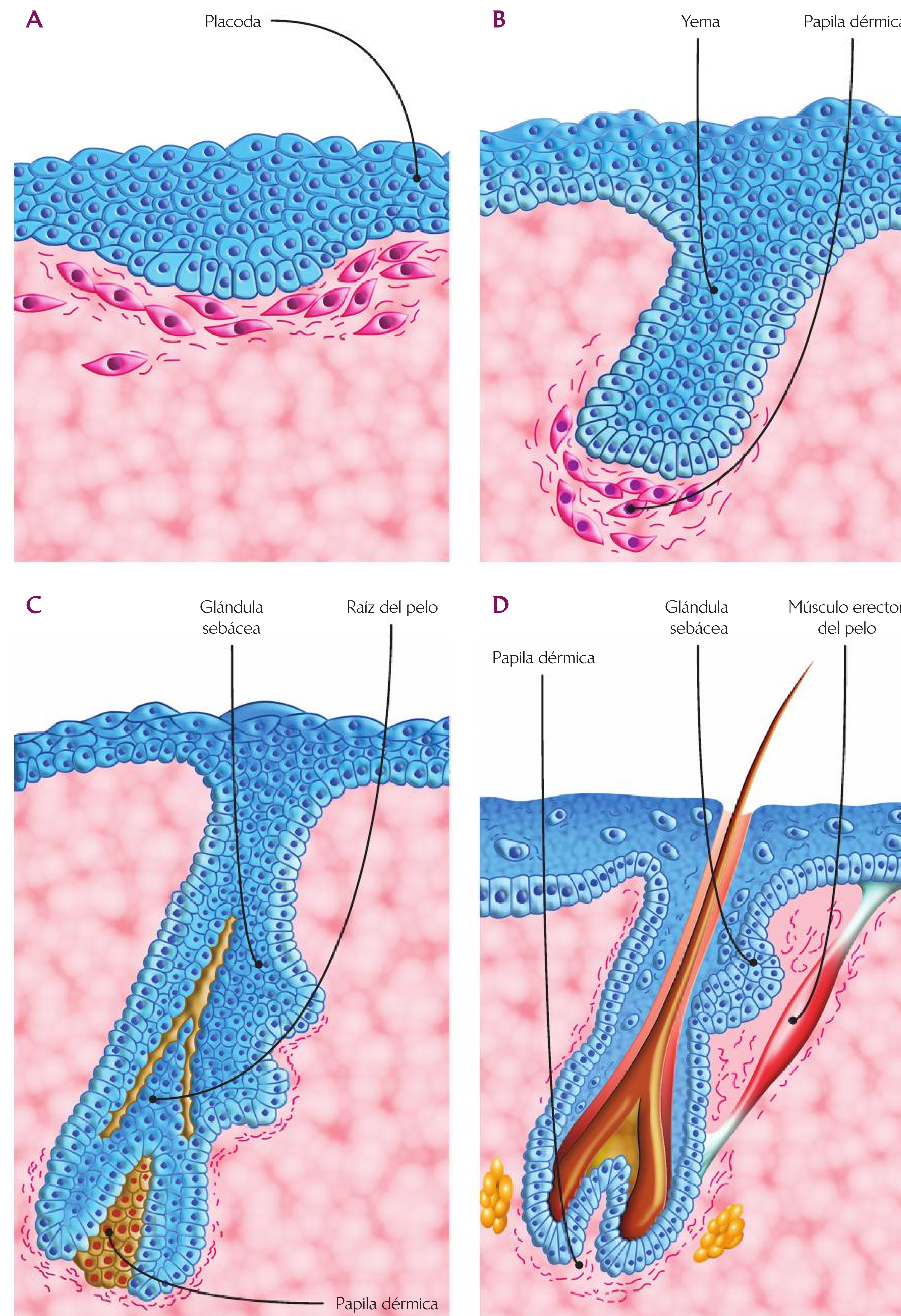


Figura 26-6. Esquemas del desarrollo de un folículo piloso. **A.** Se forma una placoda en la capa basal de la epidermis. **B.** La placoda crece en forma de yema, introduciéndose en la dermis, y se pone en contacto con la papila dérmica en desarrollo. **C.** Se invagina la papila dérmica en el extremo distal de la yema; además, se observa una evaginación de la pared del folículo que da origen al primordio de la glándula sebácea. **D.** Entre las semanas 16 y 20, el folículo piloso está completamente desarrollado y el pelo sobresale en la epidermis; se observa la glándula sebácea y el músculo erector del pelo originado del mesénquima circundante

Glándulas sebáceas

Son un derivado del folículo piloso y su función principal es producir sebo (mezcla de lípidos), que lubrica la piel y el pelo. La mayoría de las glándulas sebáceas del cuerpo se forman como divertículos de las vainas epiteliales del folículo piloso, cerca de la protuberancia del músculo erector del pelo y justo abajo del orificio del tallo en la superficie de la piel (**Figura 26-6C,D**). En las zonas de piel lampiña, como el glande del pene y los labios menores, las glándulas sebáceas se desarrollan como invaginaciones epidérmicas independientes.

La evaginación o yema de la glándula sebácea crece hacia el tejido conjuntivo y se ramifica para formar un sistema de conductos y alvéolos. Las células externas del alvéolo o células basales representan las células germinativas de la glándula; estas se desplazan hacia el centro del alvéolo, crecen, se llenan de lípidos, desaparece su núcleo, se mueren y se desintegran. Cuando las células se desintegran, liberan su secreción oleosa hacia el canal del pelo y a través de este hacia la superficie de la piel, donde se mezcla con las células peridérmicas descamadas para formar la ***vernix caseosa***, el recubrimiento protector impermeable al que se hizo referencia anteriormente que protege la piel del feto del líquido amniótico.

Glándulas sudoríparas ecrinas

Rutas de señales que incluyen Wnt, BMP y SHH regulan el inicio y maduración de las glándulas sudoríparas ecrinas.

Las glándulas inician su desarrollo en la vigésima semana como invaginaciones epidérmicas que crecen hacia el mesénquima subyacente en forma de yema. Conforme la yema se alarga, su extremo distal se enrolla para formar la parte secretora de la glándula. Las células externas de la parte secretora se diferencian hacia células secretoras rodeadas por células mioepiteliales que ayudan a expulsar el sudor de las glándulas. En la fijación de la glándula con la epidermis se forma el primordio del conducto. Las células centrales de los primordios presentan apoptosis para formar la luz de la glándula (**Figura 26-7**). Las glándulas sudoríparas ecrinas comienzan a funcionar después del nacimiento y se localizan en la piel de la mayor parte del cuerpo.

Glándulas sudoríparas apocrinas

Se desarrollan a partir de invaginaciones del estrato germinativo de la epidermis de la yema del pelo; por lo tanto, sus conductos no desembocan en la superficie de la piel, sino en los folículos pilosos y un poco más superficiales que las glándulas sebáceas. Se encuentran en axilas, región púbica y perineal y aréolas mamarias; comienzan a funcionar después de la pubertad.

Uñas

Los primordios de las uñas aparecen como engrosamientos epidérmicos en la punta de los dedos, en la novena semana en las manos y aproximadamente cuatro semanas más tarde en los dedos de los pies. Estos engrosamientos, llamados ***campos ungueales***, migran hacia la parte dorsal de los dedos llevando consigo su inervación desde la superficie ventral.

En la porción proximal y los bordes laterales del campo ungueal se desarrollan pliegues epidérmicos, los pliegues ungueales. Las células del estrato germinativo del pliegue ungueal proximal proliferan y se diferencian en la matriz ungueal, que crece sobre el campo de la uña y se queratiniza para formar la placa ungueal. Una fina capa de epidermis, denominada ***eponiquio***, recubre al principio la placa ungueal pero posteriormente degenera y solo persiste en la base de la uña y forma la cutícula. La piel bajo el borde libre de la uña se llama ***hiponiquio***.

En la semana 15 están formadas completamente la matriz y la placa ungueal, y en la semana 17 finaliza la formación de la uña. Las uñas alcanzan la punta de los dedos de las manos en la semana 32 y de los pies en la 36. Se considera un signo de posmadurez cuando las uñas sobrepasan la punta de los dedos al nacimiento.

DESARROLLO DE LAS GLÁNDULAS MAMARIAS

Las glándulas mamarias se originan de engrosamientos de ectodermo (del que se forman las porciones secretoras y los conductos) y del mesénquima relacionado con este ectodermo (del que se va a diferenciar el tejido conjuntivo y adiposo). Su desarrollo comienza con el engrosamiento del ectodermo que dará lugar a las líneas o crestas mamarias, que luego desaparecen excepto en la región pectoral, donde quedan formando las placodas mamarias. Las placodas mamarias crecen hacia el mesénquima y dan lugar a las yemas mamarias de las que provienen las glándulas mamarias.

Las glándulas mamarias comienzan su formación durante la embriogénesis, aunque su desarrollo se termina en la etapa posnatal al inicio de la lactación. El desarrollo implica la interacción de señales moleculares entre el epitelio y el mesénquima: interacción epitelio-mesénquima. La morfogénesis de la glándula mamaria es regulada por el mesénquima subyacente, pero el tipo de secreción corresponde a las características intrínsecas del epitelio.

El primer estadio en el desarrollo de la glándula mamaria consiste en la presencia de un par de engrosamientos ectodérmicos presentes en la sexta semana, las crestas o líneas mamarias, que se extienden a lo largo de las paredes ventrolaterales del tronco desde las regiones axilares hasta las inguinales (**Figura 26-8A**). El primer marcador para el desarrollo de la cresta mamaria es la señal ectodérmica Wnt-10b, que también se expresa alrededor de la yema mamaria más tarde, además de FGF-10 y FGFr-2b. Las crestas mamarias aparecen en embriones de ambos sexos.

Para el final de la sexta semana desaparecen las crestas mamarias con excepción de la región central del tercio cefálico localizado en la región pectoral, a partir de la cual se forma una placoda mamaria de la que se desarrollará la glándula mamaria

(Figura 26-8B). En todas las especies de mamíferos se forman las crestas mamarias, y dependiendo de la porción que permanezca, será la localización de las glándulas mamarias en cada especie. En los seres humanos es pectoral, en las vacas caudal y en los perros se presenta a lo largo de la cresta mamaria. Es por esto que en el humano se puede encontrar tejido mamario o pezones ectópicos a lo largo de donde se desarrollaron las crestas mamarias (Figuras 26-8C y 26-9).

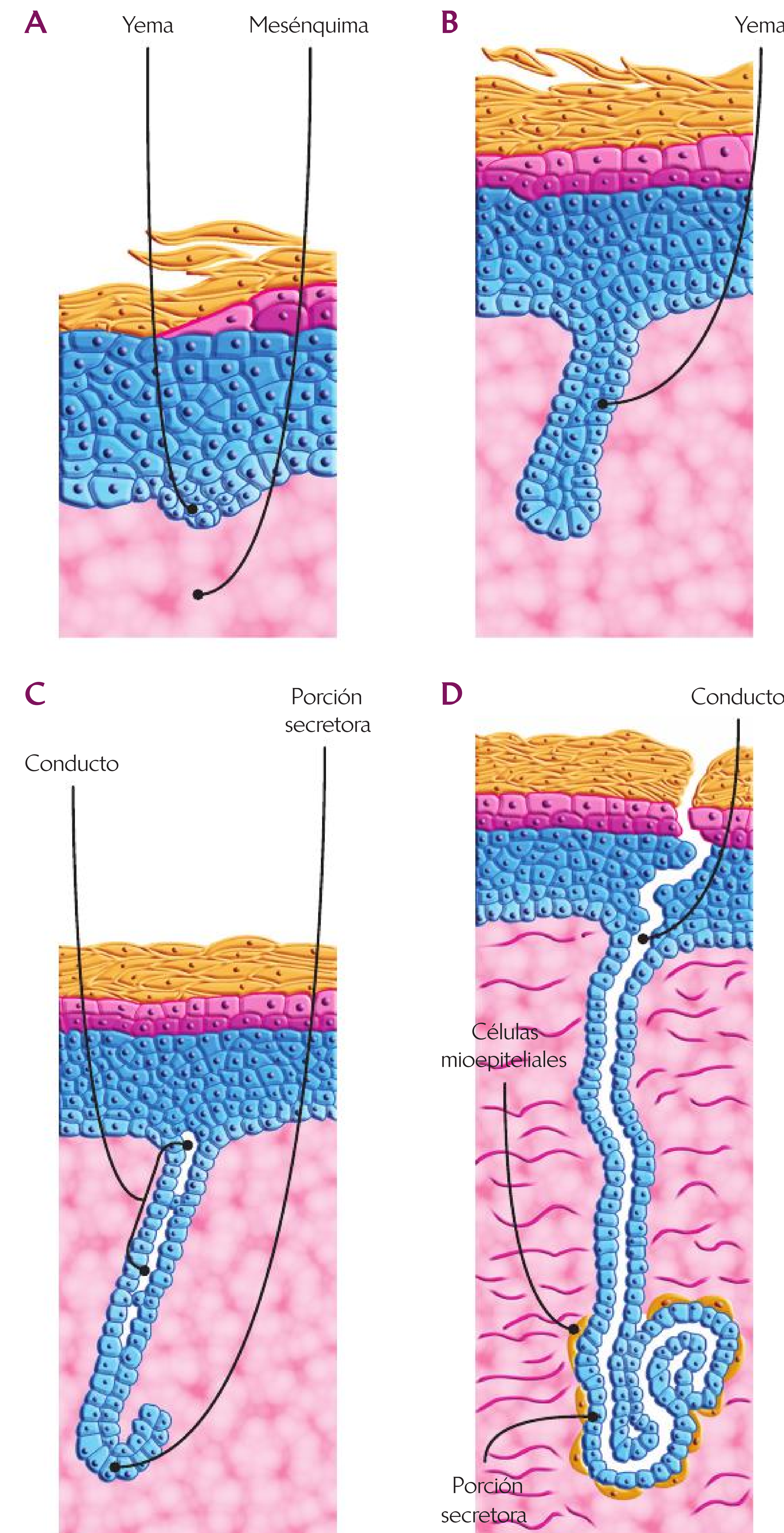


Figura 26-7. Esquemas del desarrollo de una glándula sudorípara ecrina. A, B. Invaginaciones epidérmicas que crecen en forma de yema hacia el mesénquima. C. Yema alargada, cuyo extremo distal se empieza a enrollar para formar la porción secretora; se observa la formación del primordio del conducto por muerte celular programada. D. Glándula sudorípara desarrollada. Las células de la porción secretora están rodeadas por células mioepiteliales; la formación del conducto de la glándula ha concluido

La placoda mamaria se invagina dentro del mesénquima subyacente para formar una yema mamaria. El mesénquima que rodea a la yema está constituido por células parecidas a los fibroblastos y una matriz de colágeno denso. Durante la novena semana, la yema mamaria sigue creciendo hacia el interior del mesénquima (Figura 26-10A,B).

Entre las semanas 10 y 12, de la yema mamaria brotan otras yemas epiteliales formándose una estructura lobular con muescas (Figura 26-10C). Rodeando a las yemas, las células del mesénquima se están diferenciando en fibroblastos, células de músculo liso, capilares y adipocitos. En la semana 15 se ramifican las yemas, observándose 15-25 cordones sólidos, los cuales se canalizan aproximadamente en la semana 20 convirtiéndose en conductos mamarios (Figura 26-10D).

El pezón, que comenzó a desarrollarse entre las semanas 10 y 12, en la semana 15 se deprime y forma la fosa mamaria. En los recién nacidos, los pezones se encuentran deprimidos y en el período neonatal una proliferación del tejido conjuntivo subyacente eleva la fosa y permite su eversión. Ocasionalmente el pezón queda deprimido y se le denomina ***pezón invertido***.

Los conductos mamarios están revestidos por dos capas de células cuboidales: la capa luminal, que adquiere las características de las células secretoras, y la capa basal, que se diferencia en células mioepiteliales. La estructura tubular básica de la glándula mamaria queda establecida más o menos a los 6 meses de gestación. Entre los conductos se encuentran cúmulos de tejido adiposo dentro del estroma de tejido conjuntivo fibroso.

El desarrollo de las glándulas mamarias es similar en los fetos masculinos y femeninos. Al final de la gestación, las células epiteliales pueden llegar a ser funcionales en respuesta a las hormonas maternas y producir leche en los recién nacidos. Después del nacimiento, la glándula mamaria se inactiva hasta la pubertad, cuando se reanuda en la mujer con el crecimiento tanto del tejido glandular como del estroma que lo rodea, regulado por los estrógenos ováricos. Los estrógenos se unen a los receptores situados en el tejido conjuntivo, que manda señales paracrinas para la inducción de los conductos. Los conductos se alargan y al final de las yemas terminales se originan nuevas ramificaciones y pequeños conductos o yemas alveolares. Durante el embarazo se presentan nuevos brotes de yemas alveolares estimulados por la progesterona, la prolactina y el lactógeno placentario.

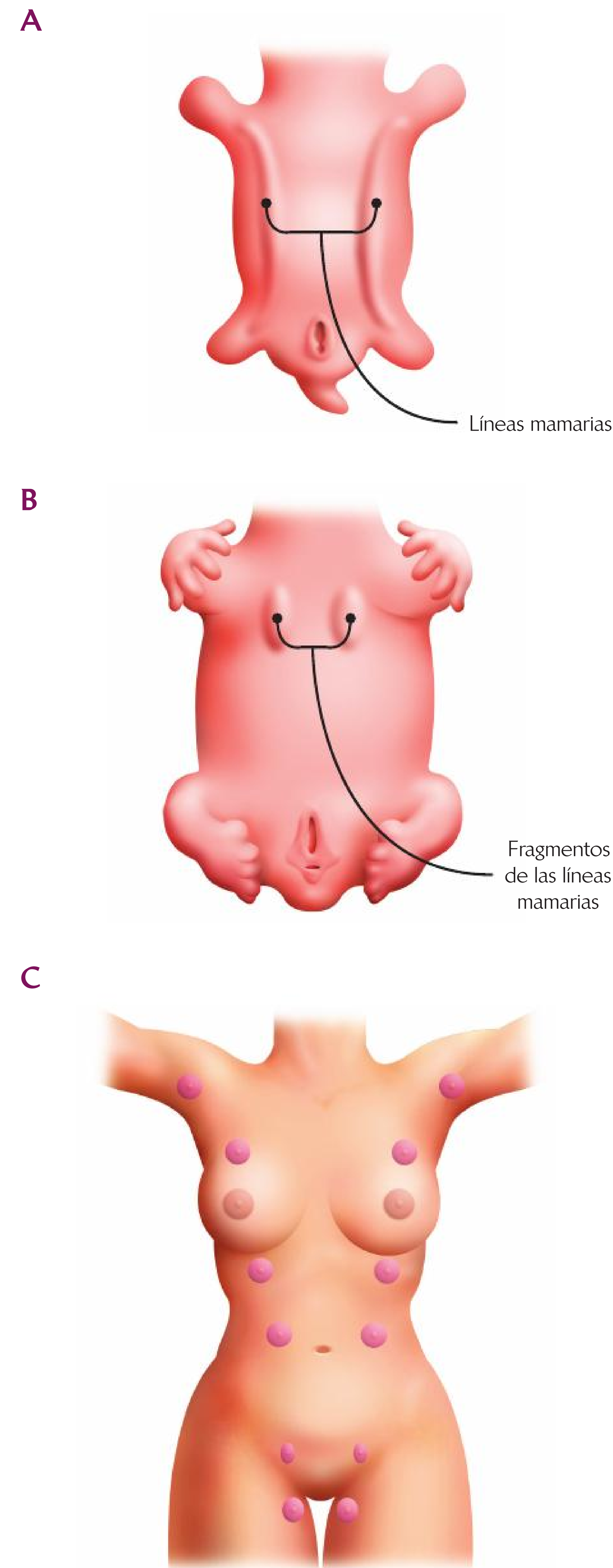


Figura 26-8. Esquema que muestra el desarrollo de las glándulas mamarias. **A.** Semana 4. Se ilustra la disposición de las crestas o líneas mamarias en la superficie ventral del embrión. **B.** Semana 6. Se observa la posición final de los fragmentos de las líneas mamarias en la región pectoral. **C.** Se representan los lugares en los que pueden presentarse los pezones supernumerarios, que corresponde a la posición inicial que tuvieron las crestas mamarias



Figura 26-9. Fotografía de una paciente con una mama supernumeraria en la región axilar del lado izquierdo

DESARROLLO DE LOS DIENTES

Los dientes provienen del ectodermo que cubre la cavidad bucal primitiva y del mesénquima del primer arco faríngeo de origen mesodérmico y de la cresta neural. Del ectodermo se forma el órgano del esmalte que dará lugar al esmalte; del mesénquima de la cresta neural surge la papila dental que producirá la dentina y la pulpa dentaria; y del mesénquima del mesodermo y de la cresta neural se generará el saco dental, que se diferencia en el cemento y el ligamento periodontal. La regulación de la formación del diente y su histodiferenciación ocurre por procesos inductivos recíprocos entre el epitelio y el mesénquima.

El diente es un órgano anatómico duro por su composición de diferentes minerales, entre los que destacan el calcio y el fósforo. Está situado en los procesos alveolares de los huesos maxilares y mandibulares a través de un tipo especial de articulación denominada *gonfosis*, en la que intervienen diferentes estructuras como el cemento dentario y el hueso alveolar unidos por el ligamento periodontal. Los dientes intervienen en la masticación de los alimentos para lograr una buena digestión, participan en la comunicación oral al intervenir en la pronunciación de las palabras, conservan la forma correcta de la cara y mantienen una buena salud general. Para entender las odontopatías congénitas es fundamental conocer tanto el desarrollo embrionario como la morfología normal del diente.

En el diente se pueden identificar tres partes básicas: la corona, parte visible recubierta por esmalte dental; la zona cervical o cuello, que es la unión entre la corona y la raíz; y, finalmente, la raíz, que no es visible en una cavidad bucal sana (**Figura 26-11A**). El humano, hasta los 6 o 7 años de edad, posee 20 piezas dentarias, que constituyen la dentición decidua, caduca, temporal o primaria, comúnmente denominada "de leche", que será suplida por la dentición permanente o definitiva, formada por 32 dientes (**Figura 26-11B**). Existen cuatro grupos de dientes con funciones específicas y que brotan en tiempos diferentes, los cuales, ordenados de la línea media a

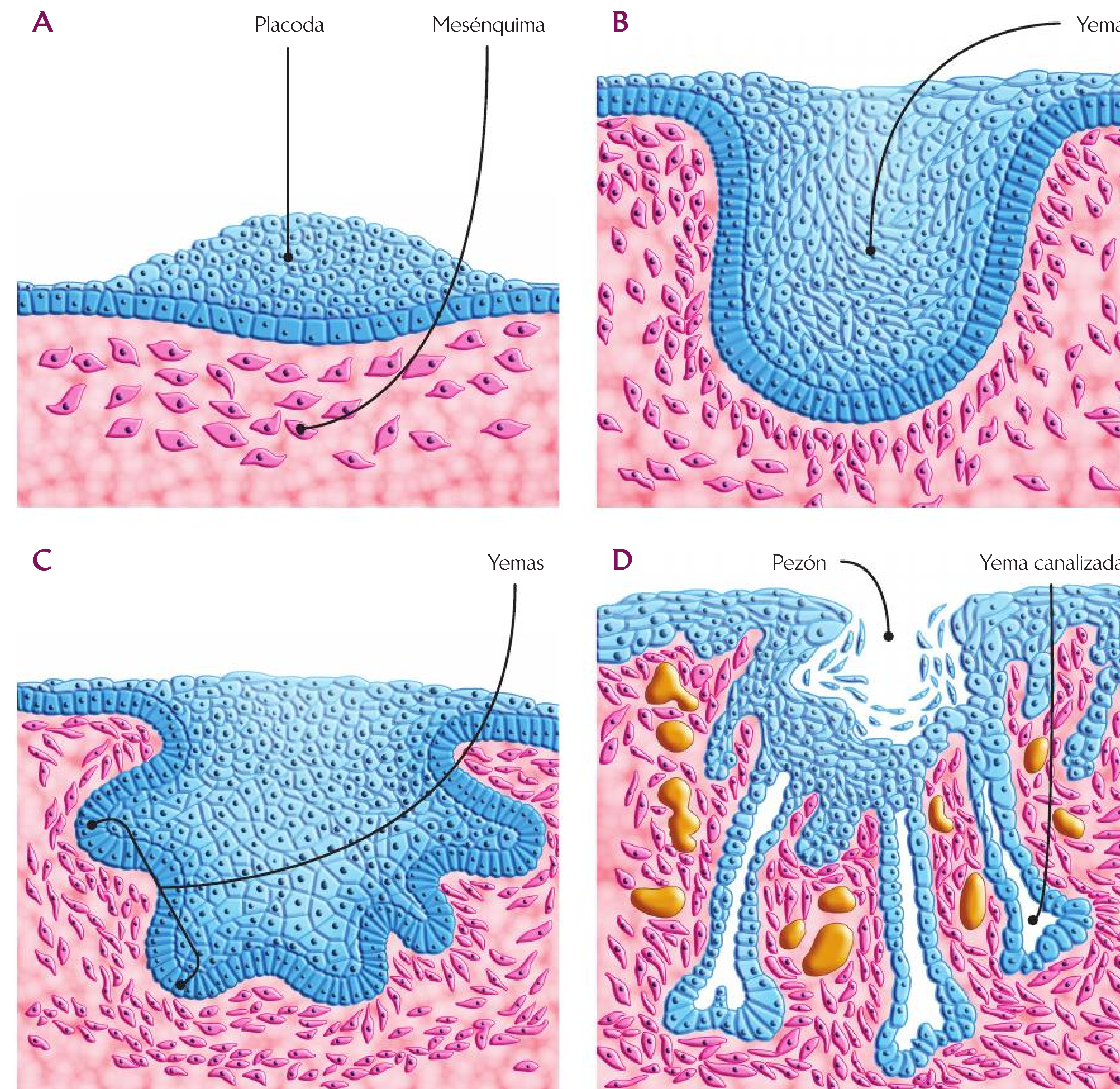


Figura 26-10. Esquemas del desarrollo de la glándula mamaria. **A.** Etapa de placoda, sexta semana. **B.** Etapa de yema, novena semana; la placoda se invagina dentro del mesénquima para formar una yema. **C.** De la yema primaria se originan otras yemas entre las semanas 10 y 12. **D.** En la semana 20 las yemas ramificadas se canalizan. Los pezones permanecen deprimidos hasta el período neonatal

distal, son: ocho incisivos (cortan; centrales: 7-8 años y laterales: 8-9 años), cuatro caninos (desgarran; 12-13 años), ocho premolares (fraccionan; primeros: 10-11 años y segundos: 11-12 años) y doce molares (muelen; primeros: 6-7 años, segundos: 12-13 años y terceros: 15-25 años) (**Figura 26-11C**).

El diente humano está formado por cuatro estructuras tisulares (**Figura 26-11A**):

- **Esmalte dental.** Es el tejido acelular mineralizado más duro del cuerpo humano. Lo secretan los ameloblastos, que no están presentes después de la erupción. Es translúcido. No tiene terminaciones nerviosas, por lo que es insensible al dolor. Está compuesto por hidroxiapatita cálcica y con el flúor forma cristales de flourhidroxiapatita que hacen que los dientes sean muy resistentes a la caries dental y además los remineraliza.
- **Dentina.** Es un material mineralizado, menos duro que el esmalte, secretado por los odontoblastos que forman la capa más superficial de la pulpa dentaria. Contiene los túbulos dentarios, en donde se proyectan prolongaciones de los odontoblastos. Es responsable del color de los dientes y forma la mayor parte del diente.
- **Cemento dental.** Es un tejido similar al hueso y secretado por los cementocitos. Carece de vascularización e inervación. Forma una capa amarillenta que recubre la dentina a nivel de la raíz.
- **Pulpa dentaria.** Es un tejido conjuntivo vascularizado e inervado situado en el interior de la cavidad pulpar del diente. Las terminaciones nerviosas se pueden introducir en los túbulos dentarios. La capa celular periférica está formada por los odontoblastos. La pulpa de los deciduos es un reservorio de células madre dentales.

Las estructuras que dan soporte a los dientes son los tejidos peridentarios que constituyen el periodonto, formado por el cemento, el ligamento periodontal, el hueso alveolar y la encía. El

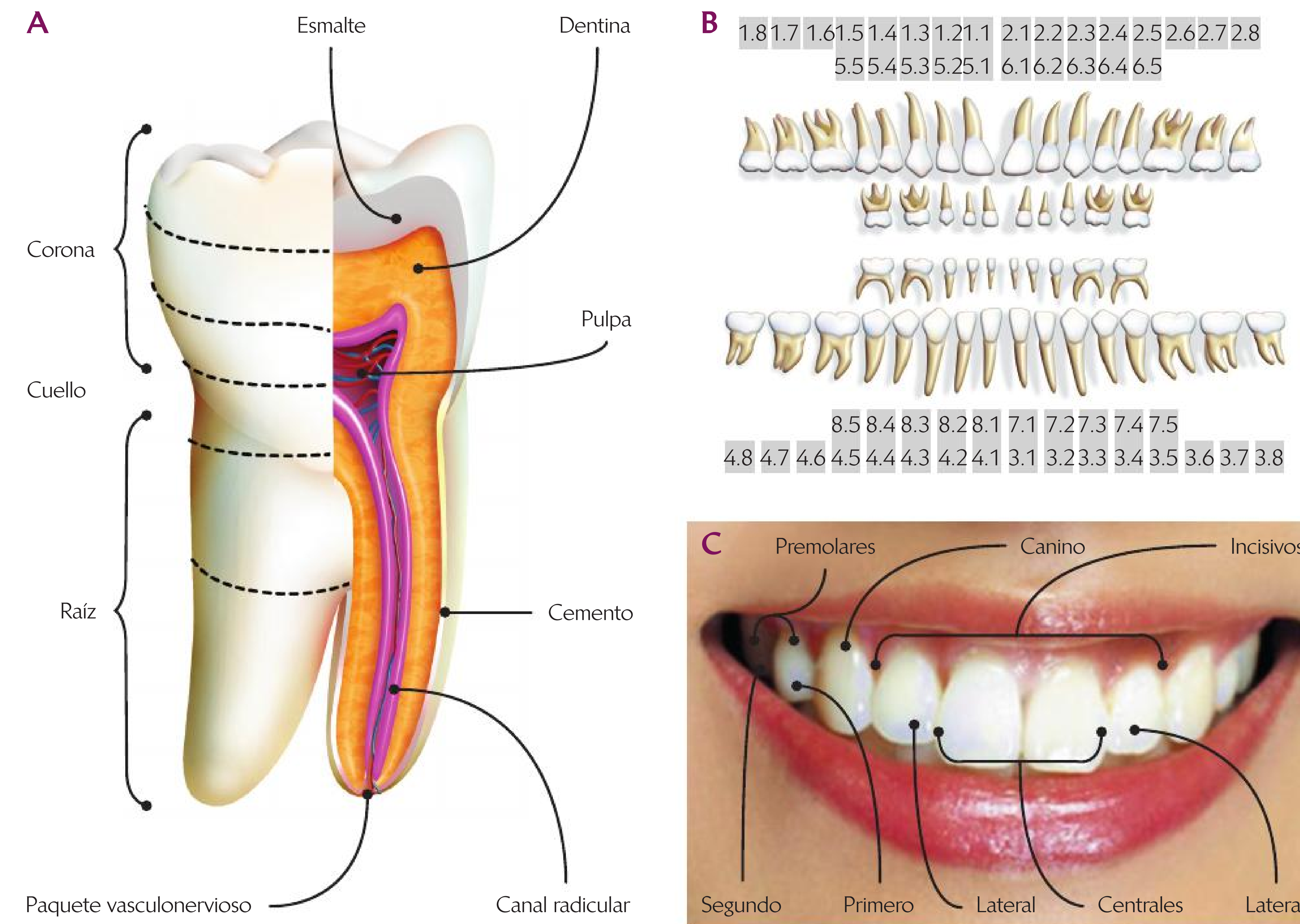


Figura 26-11. Morfología de los dientes. **A.** Partes de la pieza dentaria y su división en tercios. **B.** Clasificación internacional, Diagrama de Walter Drum o Sistema de la Federación Dental Mundial (FDI). Las columnas periféricas de numeración corresponden a los dientes permanentes y las columnas internas a los deciduos. **C.** Dientes permanentes; cada uno de los cuatro cuadrantes consta de dos incisivos, un canino, dos premolares y tres molares en las arcadas dentales superior e inferior

ligamento periodontal está compuesto por tejido conjuntivo vascularizado e inervado que rodea la raíz del diente y une el cemento a la pared del alvéolo. Se continúa con el tejido conjuntivo de la encía y a nivel del orificio apical comunica con la pulpa. El hueso alveolar es la parte de los huesos maxilares donde se alojan los dientes y recibe el nombre de ***proceso alveolar***. La ***encía*** es la mucosa bucal que rodea al hueso que soporta al diente.

Odontogénesis

El proceso de odontogenia u odontogénesis es un conjunto de acontecimientos que ocurren a partir de la sexta semana de gestación y comprende la formación y la erupción posterior de los dientes. Los diferentes tejidos que forman el diente se originan del ectodermo que reviste la cavidad bucal primitiva y el mesénquima del primer arco faríngeo. El mesénquima tiene dos orígenes: uno es de las células que se diferencian de las células de la cresta neural, que migran de la región caudal del cerebro medio y de la región craneal del cerebro posterior, y el otro origen es del mesodermo (**Figura 26-12**). El esmalte proviene del ectodermo, la dentina y la pulpa dentaria de la cresta neural, y el cemento y el ligamento periodontal de la cresta neural y el mesodermo.

El número de dientes varía en cada especie y cada diente tiene su forma y ocupa un lugar determinado. La combinación específica de la expresión de genes homeóticos en las diferentes regiones de los procesos mandibular y maxilar, y en los dientes en desarrollo, determina el número, morfología y disposición de los dientes (**Cuadro 26-1**).

! ODONTOPATÍA CONGÉNITA

Es una la anomalía funcional o morfológica que suele presentarse en la dentición decidua o permanente, en la que puede resultar afectada la forma, el número, el tamaño, la disposición, el grado de desarrollo y la estructura de los dientes. La frecuencia de estas anomalías es de aproximadamente 1 por cada 30 000 nacidos vivos. En general son malformaciones de etiología multifactorial, que pueden presentarse aisladamente o estar en asociación con otros defectos. Su diagnóstico se realiza con la aparición de la dentición temporal o permanente y en general son bien toleradas, pero cuando se compromete la funcionalidad bucal, existen cirugías paliativas y correctivas para beneficiar a estos pacientes.

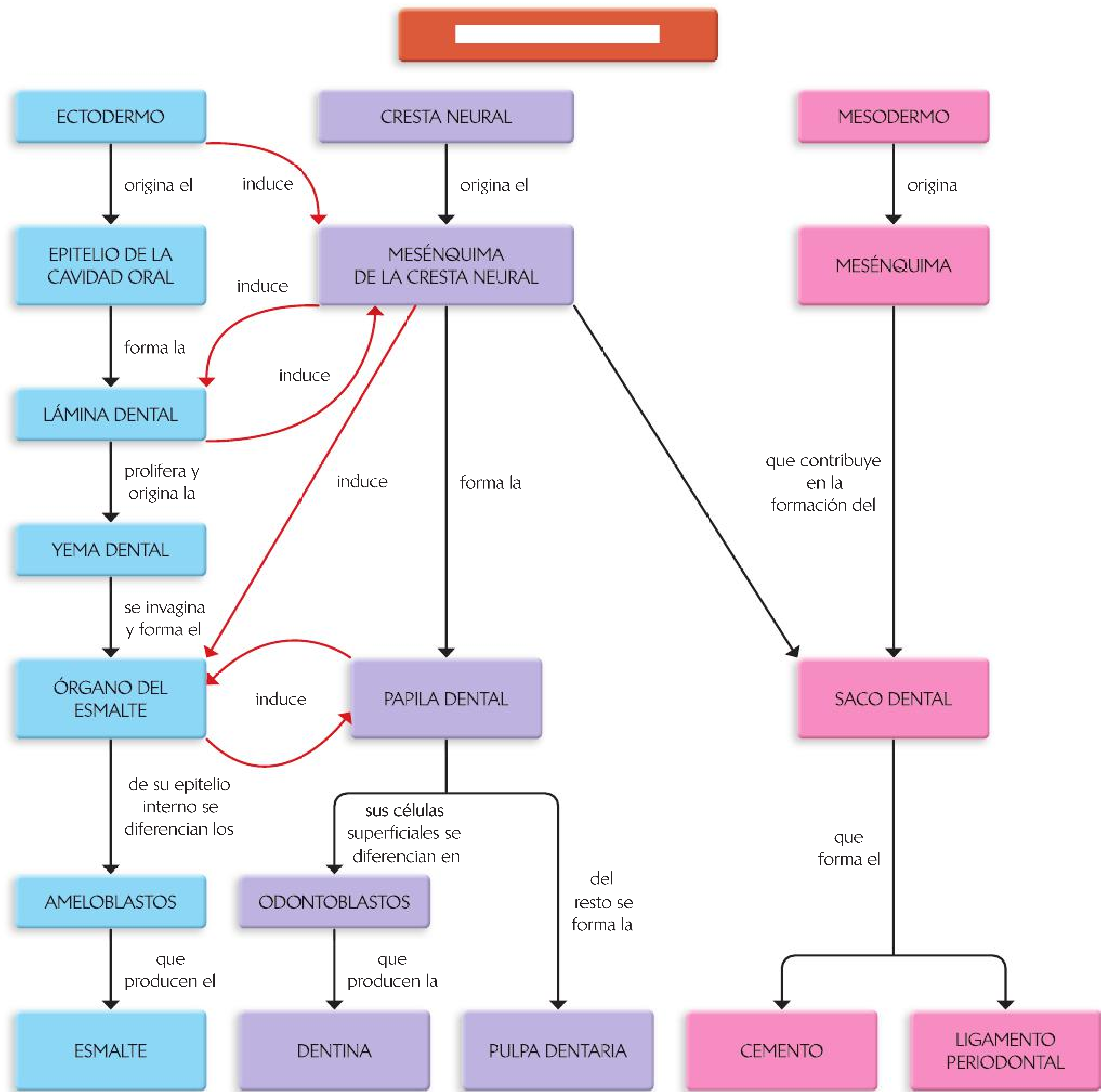


Figura 26-12. Diagrama en el que se muestra el origen y desarrollo del diente

Cuadro 26-1. Regulación del patrón de la dentición

Genes	Expresión
DLX1 y *DLX2*	Mesénquima proximal de los procesos mandibular y maxilar donde se formarán los molares
DLX2	Epitelio distal donde se formarán los incisivos
DLX5 y *DLX6*	Mesénquima proximal del proceso mandibular pero no en el maxilar
PITX1	Mesénquima y el epitelio de los incisivos y los molares exclusivamente en la mandíbula
LHX6 y *LHX8*	Mesénquima proximal de los procesos mandibular y maxilar en el desarrollo de los molares
ISL1	Epitelio donde se desarrollarán los incisivos en los procesos mandibular y maxilar
BARX1	Mesénquima proximal de los procesos mandibular y maxilar de los molares
TLX1	Mesénquima distal del proceso mandibular, sitio donde se desarrollarán los incisivos inferiores antes de la etapa de lámina dental

Etapas del desarrollo dentario

El desarrollo del diente, desde su inicio, crecimiento, morfogénesis e histodiferenciación, implica una serie de señales recíprocas de inducción entre el epitelio de la cavidad bucal y el mesénquima subyacente (**Figura 26-12**). La comunicación celular es a través de moléculas de señalización paracrinas que regulan el desarrollo dental. La morfogénesis e histodiferenciación del diente pasan por diferentes etapas y los cambios en ellas pueden producir alteraciones dentales particulares.

Etapa de iniciación

El desarrollo del diente empieza durante la sexta semana del desarrollo embrionario, cuando el epitelio de la cavidad bucal primitiva, que se origina del ectodermo, comienza a multiplicarse y se engrosa, formando así unas bandas epiteliales primarias en forma de "U" en ambos maxilares; estas bandas se denominan ***láminas dentales*** (**Figura 26-13A,B**). La señal inicial en el desarrollo la realiza el epitelio bucal, de origen ectodérmico, que induce a las células mesenquimatosas de la cresta neural y estas a su vez responden al epitelio. Esto se lleva a cabo de la siguiente forma:

- Las células del epitelio oral expresan *PITX-2* y secretan las moléculas de señalización BMP, FGF, SHH, Wnt y TNF.
- Las moléculas de señalización, secretadas por el epitelio, activan la expresión de algunos genes en las células mesenquimatosas de la cresta neural, como *LHX-6*, *LHX-7*, *BARX-1*, *MSX*, *MSX-2*, *DIX-1*, *DIX-2*, *PAX-9*, *GLI-1*, *GLI-2* y *GLI-3*, por lo que las células mesenquimatosas secretan ahora moléculas de señalización como BMP, FGF y activina. Las moléculas de señalización secretadas por las células mesenquimatosas activan a las células del epitelio bucal para que prolifere y así se forma la lámina dental.

Etapa de yema o esbozo

En la séptima semana, la lámina dental se invagina en el mesénquima dental de la cresta neural para formar la yema dental (**Figura 26-13C,D**). Se conforman 10 yemas en cada lámina, 20 en total, de las que surgirán los dientes deciduos. La yema dental queda conectada al epitelio por la lámina dental. Debajo de la yema dental se condensan células mesenquimatosas que derivan de la cresta neural y que posteriormente darán lugar a la papila dental. Las células de la yema dental expresan los genes *P21, MSX2, LEF1* y *DL,* y secretan BMP, FGF, SHH y Wnt. En respuesta, las células mesenquimatosas de la cresta dental expresan los genes *LHX6, LHX7, BARX1, MSX1, MSX2, GLI1, GLI2, GLI3, LEF1* y *RUNX2* y secretan BMP, FGF y Wnt.

Etapa de copa o caperuza

Comprende las semanas octava y novena. La papila dental expresa *RUNX-2* y *FGF-3* e induce a la yema dental a que se invagine y adquiera la forma de una copa o caperuza. Esta estructura, que se origina del ectodermo, da lugar al órgano del esmalte. Por debajo del órgano del esmalte las células mesenquimatosas, originadas de la cresta neural, proliferan y se condensan para generar la papila dental (**Figura 26-13E**). Algunas células mesenquimatosas, de origen mesodérmico y de la cresta neural, rodean a la papila dental y el órgano del esmalte y componen el saco dental.

En esta etapa, las células de la papila dental secretan BMP, FGF y Wnt e inducen a las células del órgano del esmalte que están en contacto con el vértice de la papila dental y forman el nudo del esmalte. Las células del nudo del esmalte expresan *p21*, que se asocia con la salida de estas células del ciclo celular, *MSX2, LEF1* y *DL*, y también secretan FGF, BMP, Wnt y SHH, que inducen el desarrollo del órgano del esmalte y la papila dental para que posteriormente, en la fase de histodiferenciación, formen el esmalte y la dentina.

Etapa de campana

Comienza en la décima semana. En esta etapa, la papila dental se aloja en el órgano del esmalte, que adquiere la forma de una campana (**Figura 26-13F**). En esta etapa, el germen dentario (**Figura 26-14A**) ya está formado por:

- El órgano del esmalte, constituido por un epitelio externo que es cúbico simple, un epitelio interno, que es cilíndrico bajo simple, y entre ambos epitelios se localiza el retículo estrellado, formado por células con prolongaciones celulares que unen las células unas con otras. Las células están rodeadas por una matriz rica en glucosaminoglucanos.
- La papila dental, formada por un mesénquima condensado, está situada en la concavidad del órgano del esmalte.
- El saco dental, constituido por un mesénquima que rodea al órgano del esmalte y a la papila dental.

En esta etapa, en la lámina dental que une el órgano del esmalte con el epitelio de la cavidad bucal, comienza a formarse la yema o esbozo del diente permanente. La lámina dental desaparece posteriormente y el diente permanente continúa su desarrollo. En la etapa de campana se produce la morfogénesis de la corona del diente por la inducción del epitelio interno del órgano del esmalte por la papila dental.

Al avanzar esta etapa comienza la histodiferenciación del diente (**Figura 26-14B**). El epitelio interno del órgano del esmalte se diferencia en los ameloblastos, que inducen a las células superficiales de la papila dental a que se diferencien en los odontoblastos. Los ameloblastos y los odontoblastos están separados por una membrana basal que pasa nutrientes de la papila dental al epitelio interno del órgano del esmalte.

Los odontoblastos forman un epitelio cilíndrico simple que rodea la papila dental y secretan la predentina hacia los ameloblastos. Cuando se calcifica la predentina, se convierte en dentina. Cuando se ha formado la dentina, el centro de la papila dental se diferencia en la pulpa dentaria.

El saco dental está formado por una capa celular interna rodeada de fibras de colágeno. Cuando se ha formado la dentina

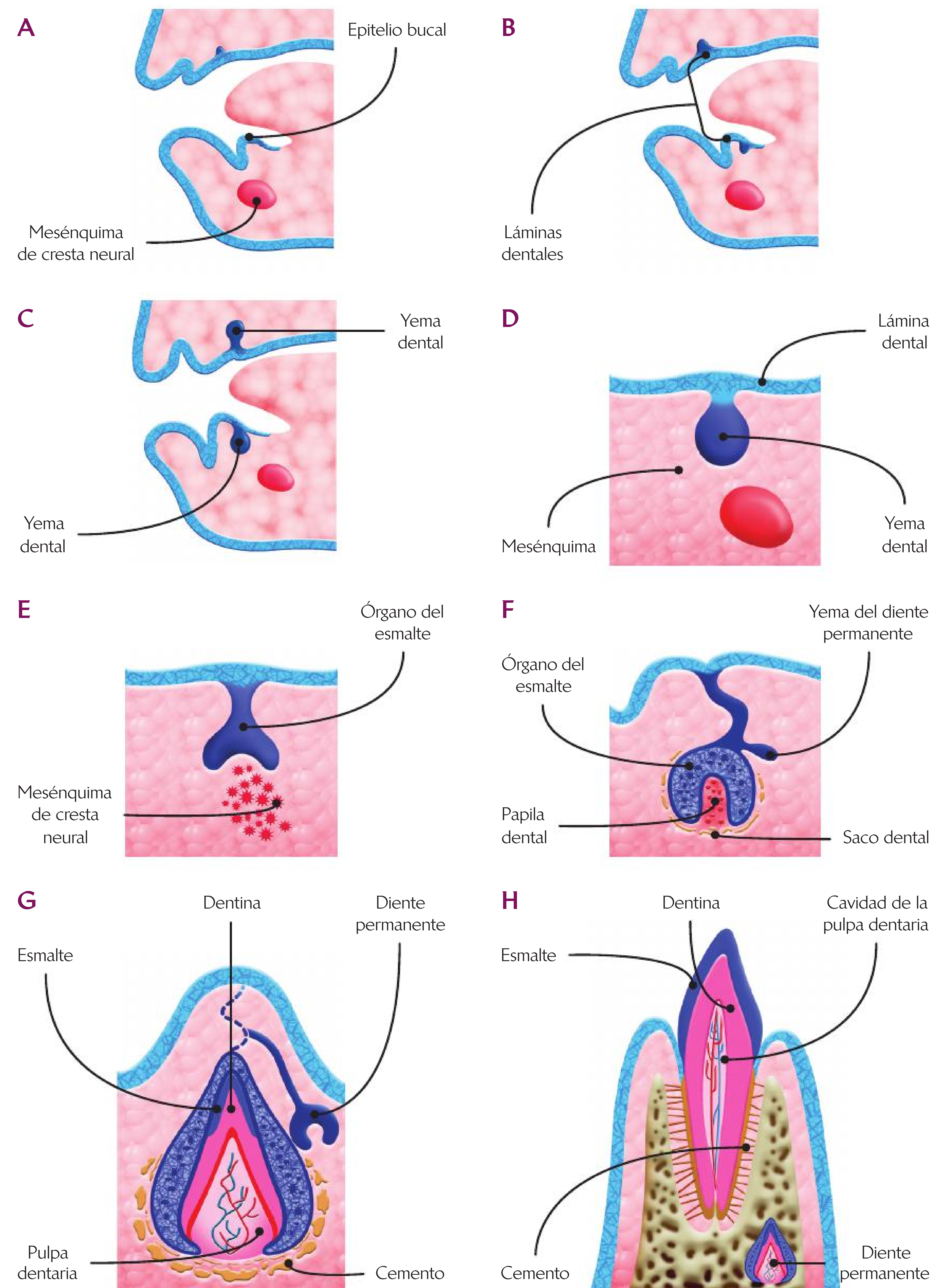


Figura 26-13. Esquema del desarrollo de un diente incisivo. **A, B.** Sexta semana. En "A" se observan los maxilares recubiertos por el epitelio bucal (ectodermo). Debajo de este epitelio se localiza el mesénquima de la cresta neural. En "B" se muestra cómo el epitelio se ha engrosado formándose las láminas dentales. **C, D.** Séptima semana. Etapa de yema dental. Se muestra la formación de la yema dental. **E.** Octava semana. Etapa de copa o caperuza. Se muestra cómo la yema dental se invagina para formar el órgano del esmalte. **F.** Décima semana. Etapa de campana. Se ilustra el germen dentario formado por el órgano del esmalte, la papila dental y el saco dental. El diente está unido al epitelio superficial por la lámina dental. Se observa el desarrollo del diente permanente que está en la etapa de yema dental. **G.** Semana 18. Se muestra que ya ha comenzado la histodiferenciación, se ha degenerado la lámina dental y el diente permanente está en la etapa de campana. **H.** Después del primer año de vida posnatal. Se muestra un diente caduco que ya ha erupcionado completamente y el diente permanente que ya ha iniciado la histodiferenciación

de la capa celular del saco dental, se diferencian el cemento y el ligamento periodontal.

Etapa terminal o de aposición

Esta etapa se inicia en la semana 18 cuando en las futuras cúspides empieza la formación del esmalte sobre las capas de dentina. Los ameloblastos, inducidos por los odontoblastos, comienzan a secretar el esmalte. El crecimiento aposicional del esmalte y la dentina es por el depósito de capas sucesivas de una forma regular y rítmica, alternándose períodos de actividad y reposo a intervalos definidos. La mineralización de los dientes comienza en el quinto o sexto mes de la vida intrauterina. Cuando se produce una modificación en esta fase, se generan alteraciones del esmalte y de la dentina (**Etapas en las que se producen las alteraciones dentales congénitas**).

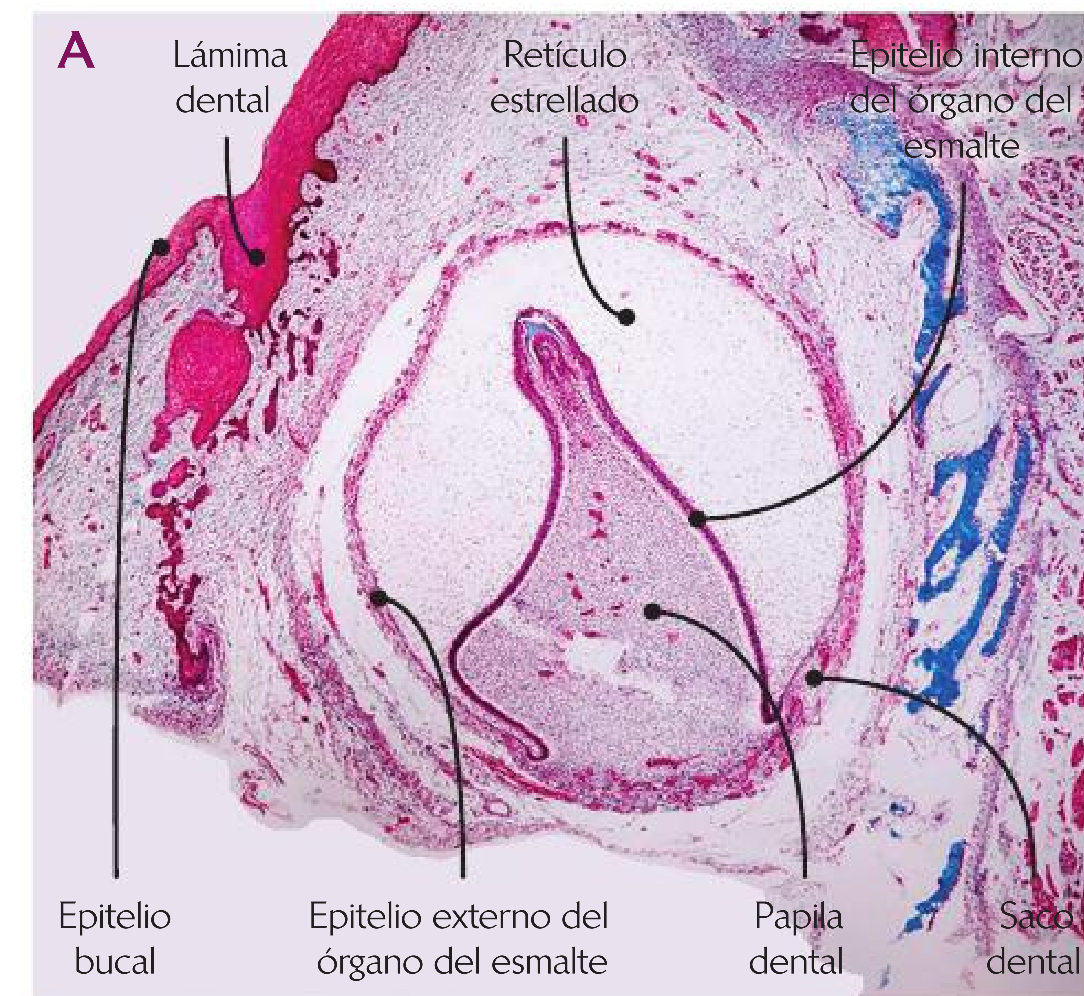
! ETAPAS EN LAS QUE SE PRODUCEN LAS ALTERACIONES DENTALES CONGÉNITAS

Etapas de iniciación y de yema

- **Anodoncia, aplasia dentaria y seudoanodoncia**. Ausencia por retención o erupción tardía.
- **Oligodoncia** o **agenesia dentaria**. Disminución en el número de dientes.
- **Displasia ectodérmica hereditaria.** Asociación entre anodoncia y oligodoncia.
- **Dientes supernumerarios.** Exceso del número normal de dientes.
- **Dientes pretemporales.** Dientes que erupcionan antes de los dientes primarios.
- **Dientes pospermanentes.** Dientes supernumerarios múltiples sin erupcionar.

Etapas de copa y campana

- **Alteraciones de cúspides y raíces.** Cúspides o raíces supernumerarias o ausentes.
- **Dientes de Hutchinson.** Incisivos centrales superiores con forma de destornillador; sífilis congénita.
- **Molar moriforme.** Coronas de los primeros molares permanentes irregulares. Puede ser por sífilis congénita.
- **Dientes cónicos.** Forma de cuña, con raíz corta.
- **Microdoncia.** Tamaño más pequeño de lo normal.
- **Microrrizosis.** Cuando la altura de la raíz de un diente es menor que la altura de la corona.
- **Macrodoncia.** Tamaño más grande de lo normal.
- ***Dens in dente.*** Diente invaginado.
- **Geminación.** Diente con dos coronas.
- **Fusión.** Unión de dos gérmenes dentales.
- **Dilaceración.** Curvatura pronunciada en la raíz o corona.
- **Taurodontismo.** Raíces excesivamente cortas.



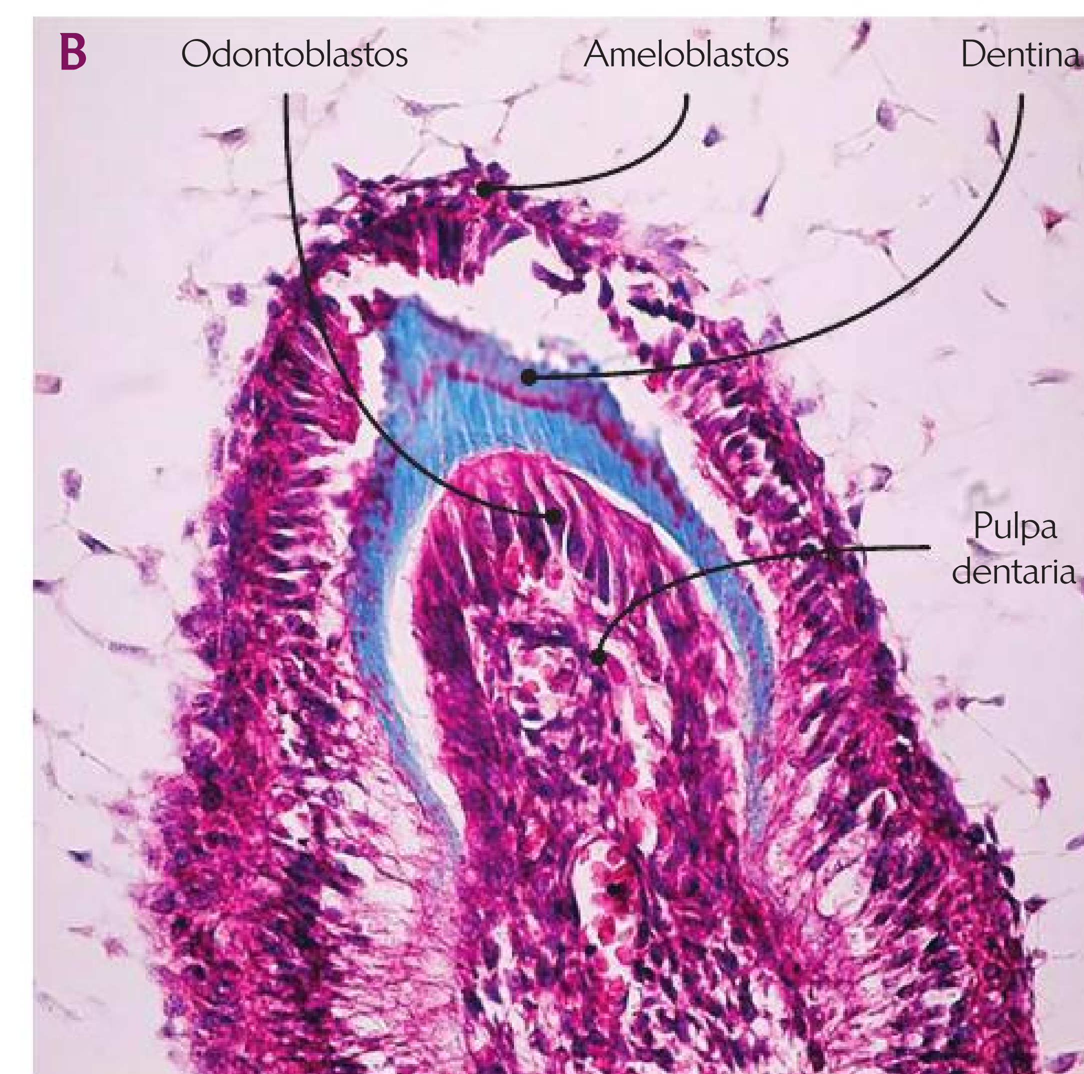


Figura 26-14. Fotomicrografías del germen dentario de un incisivo en la etapa de campana avanzada. **A.** Se puede ver el epitelio oral, la lámina dental, el epitelio externo del órgano del esmalte, el retículo estrellado, el epitelio interno del órgano del esmalte, la papila dental y el saco dental. **B.** Se observa un aumento del germen dentario en el que se muestra el vértice de la papila dental, futura cúspide del diente; los odontoblastos han comenzado a depositar la dentina. Asociados con la dentina se observan los ameloblastos. Por debajo de los odontoblastos se puede ver la pulpa dentaria

Etapa de aposición

- **Alteraciones de la estructura del esmalte.** Hipoplasia del esmalte, disminución de la cantidad de esmalte formado. Existen tres tipos: local, sistémica y hereditaria.
- **Anomalías hereditarias de la dentina:**
  - Dentinogénesis imperfecta.
  - Displasia dentaria.

Erupción dentaria

La erupción presenta tres fases:

- La **fase preeruptiva**, cuando la raíz del diente comienza su formación y se desplaza de su bóveda ósea hacia la superficie de la boca.
- La **fase eruptiva prefuncional**, cuando la raíz del diente se desarrolla a través de la emergencia gingival.
- La **fase eruptiva funcional**, después de que el diente ha salido a la cavidad bucal y es visible.

La sucesión de la erupción comienza con los incisivos centrales, entre los 6 y 8 meses después del nacimiento, y se continúa hasta que brotan los segundos molares a los 2 años. Formados los dientes permanentes, su crecimiento ocasiona la reabsorción del diente deciduo; este se cae y deja el espacio para que el diente permanente ocupe su lugar (transición isomorfa). La secuencia de la erupción de los dientes permanentes sigue el mismo modelo que la de los deciduos, pero se crean doce piezas dentarias permanentes más para un total de 32.

Regulación molecular del desarrollo del diente

MicroRNA en la formación de los dientes

En la odontogénesis se transcriben mas de 2400 genes. La mayoría de estos genes codifican diferentes proteínas, como ligandos, receptores, factores de transcripción, cofactores y moléculas de señalización celular. Esta red genética debe ser regulada con precisión en el espacio y el tiempo, tanto durante la transcripción como en la postranscripción.

Los microRNA (miRNA) son pequeños RNA, de entre 21 y 25 nucleótidos, que no codifican proteínas pero son esenciales en la regulación postranscripcional de los genes, ya que se unen a secuencias complementarias de RNA mensajeros y reprimen la expresión génica por degradación de la proteína durante su traducción, inhibición de la elongación de la traducción, terminación prematura de la traducción e inhibición de la iniciación de la traducción.

Hay múltiples trabajos que han demostrado la importancia de los miRNA en la fina regulación de la red genética involucrada en el desarrollo de los dientes, por ejemplo:

- Son diferentes los miRNA que se expresan en el epitelio dental en comparación con el ectomesénquima.
- La deleción del gen *Dicer-1*, que codifica una ribonucleasa crítica para la síntesis de miRNA en el epitelio dental, causa alteraciones en la formación del esmalte y la morfogénesis de los dientes.
- Los miRNA miR-455, miR-689, miR-720 y miR-711 presentan altos niveles de expresión en la etapa de diferenciación y miR-140, miR-141 y miR-875-5p durante la morfogénesis dental.
- Los miembros de la familia miR-200 regulan la formación del esmalte y la expresión del gen *Sox-2*, que regula la diferenciación de las células madre derivadas de la cresta neural.

RESUMEN

- La piel está constituida por dos capas: la epidermis y la dermis. Se desarrolla con la participación de células de diferentes orígenes embrionarios. La epidermis deriva de una capa única de células, el ectodermo superficial, que da lugar a un epitelio estratificado cuya capa más interna es la capa basal o germinativa y la externa la capa córnea, que constituye la superficie de la piel.
- Las capas de la epidermis presentan un gradiente de diferenciación a medida que las células se desplazan desde la capa basal hacia la superficie, hasta formar el estrato córneo.
- Durante el desarrollo de la epidermis se incorporan otras células de diferentes orígenes embrionarios: los melanocitos provenientes de células de la cresta neural, células de Langerhans surgidas de la médula ósea y células de Merkel cuyo origen es incierto, aunque algunas investigaciones recientes proponen que se diferencian de los queratinocitos epidérmicos fetales.
- La dermis se origina del mesodermo somático, mesodermo de los dermatomos y células de las crestas neurales. La matriz extracelular de la dermis fetal contiene una alta proporción de ácido hialurónico, colágeno y elastina.
- Durante su desarrollo, la dermis se organiza en dos capas: la papilar más externa y la reticular; en la dermis se origina la red de vasos sanguíneos. Las estructuras nerviosas aparecen en la dermis en la quinta semana.
- Los anexos de la piel (pelo, glándulas sebáceas, glándulas sudoríparas y uñas) son de origen epidérmico y su desarrollo depende de una interacción inductiva epitelio-mesénquima.
- Las glándulas mamarias son de origen epidérmico; además de la interacción epitelio-mesénquima, es indispensable la influencia hormonal en la pubertad y el embarazo para terminar su desarrollo.
- El diente se origina del ectodermo que recubre la cavidad bucal y del mesénquima proveniente de la cresta neural y del mesodermo.
- La formación del diente comienza por inducción recíproca entre el epitelio de la cavidad bucal y el mesénquima de la cresta neural, por la que del ectodermo superficial se va a formar en las láminas dentales. Por proliferación en diferentes puntos de las láminas dentales se originan las yemas dentales.
- La formación dental es una sucesión continua de diversas etapas en función de la forma del germen dental, a saber: de iniciación, yema, copa y aposición.
- El germen dentario está formado por el órgano del esmalte, de origen ectodérmico, del cual surge el esmalte; la papila dental, proveniente de la cresta neural, de la que se forman la dentina y la pulpa dentaria; y el saco dental, de origen mesodérmico y de la cresta neural, del que derivan el cemento y el ligamento periodontal.

AUTOEVALUACIÓN

Visita el sitio web complementario para resolver las siguientes preguntas:

( ) **1.** Son células derivadas de la cresta neural que participan en el desarrollo de la epidermis:
  a. De Schwann
  b. Langerhans
  c. Melanocitos
  d. Queratinocitos

( ) **2.** Es la zona del organismo en la que se puede presentar politelia o polimastia:
  a. En cualquier parte del cuerpo
  b. Exclusivamente en la región axilar
  c. Exclusivamente en la región pectoral
  d. A lo largo de la línea mamaria original

( ) **3.** En la formación del diente, ¿qué estructura inicia la señalización para que comience el desarrollo?
  a. Yema dental
  b. Papila dental
  c. Epitelio de la cavidad bucal
  d. Células mesenquimatosas de la cresta neural

( ) **4.** De la yema dental se forma(n):
  a. Solo el esmalte
  b. El esmalte y la dentina
  c. El esmalte, la dentina y la pulpa dentaria
  d. Todo el diente

( ) **5.** Corresponde a la etapa de campana:
  a. Comienza la formación de la dentina
  b. Las células mesenquimatosas proliferan y forman la papila dental
  c. Se forma el nudo del esmalte
  d. Se forman capas de esmalte y dentina que se calcifican



VISITA EL SITIO WEB Y ENCONTRARÁS:

- Figuras
- Casos clínicos
- Embriofetoteca
- Enlaces de interés
- Lecturas recomendadas

CAPÍTULO 27

FISIOLOGÍA MATERNA DURANTE EL EMBARAZO. EL NACIMIENTO Y EL RECIÉN NACIDO

Aline García Cortés
Alejandra Ramírez Magaña
Francisco Aniceto García
Manuel Arteaga Martínez
Antonio Soto Paulino

OBJETIVOS

- Conocer los signos y síntomas que presenta una mujer cuando ha quedado embarazada.
- Identificar las pruebas de laboratorio que permiten confirmar el embarazo en una mujer.
- Entender los principales cambios, morfológicos y funcionales, que ocurren en la mujer cuando está embarazada.
- Conocer las diferentes formas en que puede ocurrir el nacimiento.
- Entender el mecanismo del trabajo de parto y las situaciones en que hay que realizar una operación cesárea.
- Comprender las complicaciones, maternas y fetales, que pueden ocurrir durante o después del parto.

INTRODUCCIÓN

A lo largo del texto de este libro se han estudiado todos los procesos del desarrollo humano intrauterino, desde la gametogénesis, la fertilización, la implantación y todos los procesos de organogénesis y crecimiento fetal. En este capítulo se pretende dar un enfoque del propio desarrollo desde la perspectiva de la madre y el desenlace al finalizar exitosamente o no este desarrollo, los cuidados iniciales del recién nacido, así como la adaptación primaria de este al medio extrauterino.

DIAGNÓSTICO DE EMBARAZO

Realizar el diagnóstico de embarazo durante el primer trimestre es importante para poder ofrecer medidas de prevención primaria y secundaria. Se establece mediante la sospecha clínica y estudios paraclínicos de laboratorio y gabinete.

Para realizar el diagnóstico de embarazo se necesitan dos herramientas fundamentales: 1) la sospecha clínica mediante síntomas y signos y 2) los estudios paraclínicos de embarazo mediante prueba sanguínea o de orina y ecografía de abdomen para confirmar la condición grávida de la paciente.

Síntomas

Los *síntomas* son todo aquello que la persona sienta en su cuerpo y que no es posible medir, y en ocasiones tampoco es posible visualizar. Cuando una mujer ha quedado embarazada, en unos cuantos días se producen importantes cambios hormonales que despertarán en ella la sospecha de estar comenzando un embarazo. Muchas mujeres ya perciben síntomas en el transcurso de la segunda semana posfertilización, aunque no haya llegado aún la fecha en la que debía ocurrir su siguiente menstruación; el dolor en las mamas y una mayor sensibilidad a los olores son quizás algunos de los primeros cambios que perciben. Suele haber síntomas gastrointestinales y urinarios, que si bien no son exclusivos de la gestación, sí pueden conducir a una fuerte sospecha diagnóstica.

Gastrointestinales. Es característico en la mayoría de las mujeres embarazadas que en el primer trimestre se presenten náuseas y vómitos, sobre todo matutinos. Estos síntomas están relacionados proporcionalmente con la cantidad de gonadotropina coriónica secretada por el sincitiotrofoblasto; en la gestación múltiple y en la mola hidatiforme aumenta considerablemente la intensidad de las náuseas y los vómitos debido a la mayor cantidad de trofoblasto presente en estas alteraciones, que están produciendo a su vez mayor cantidad de gonadotropina coriónica. La paciente embarazada tendrá un aumento en el apetito.

Otros cambios tardíos en el embarazo pueden ser el reflujo gastroesofágico, debido al crecimiento uterino que dificulta el adecuado vaciamiento gástrico, además de que la progesterona tiene efecto relajante sobre el esfínter esofágico inferior.

Urinarios. Cuando empieza a crecer el útero, comprime la vejiga, y debido a que el útero tiene una posición cefálica a la vejiga, la mujer embarazada puede referir poliuria y polaquiuria.

Percepción de movimientos fetales. La madre puede percibir los movimientos fetales desde la semana 16, incrementándose conforme progresa el embarazo.

Signos

Los *signos*, por otro lado, son todo lo que se puede medir y observar en la persona. En el embarazo, algunos de los signos más tempranos que se presentan son la amenorrea secundaria (ausencia de la siguiente menstruación), que se investiga fácilmente preguntando la fecha de última menstruación y la fecha esperada de la siguiente. Otro signo característico, aunque se manifiesta más tardíamente, es el aumento del volumen del abdomen a expensas del crecimiento del útero. Existen otros signos que se presentan durante el embarazo y que se comentarán brevemente en las siguientes líneas.

Ausencia de menstruación. Es el signo más importante que se tiene que investigar cuando se sospecha un embarazo. Hay que preguntar a la mujer la fecha en la que tuvo su última menstruación y las características de sus ciclos sexuales: si sus ciclos son regulares, cada cuántos días se presenta su menstruación y cuántos días dura su sangrado menstrual; en la mayoría de las mujeres los ciclos duran en promedio 28-30 días, y el sangrado menstrual 3-5 días. En las mujeres que tienen ciclos irregulares es imposible predecir cuánto durará el ciclo actual y, por lo tanto, establecer cuándo se debería presentar el siguiente sangrado menstrual. Siempre hay que tener en mente que el embarazo es la principal causa de amenorrea secundaria fisiológica. En algunas mujeres puede llegar a presentarse un sangrado escaso cuando ocurre la implantación del embrión en el endometrio, lo que puede causar una interpretación errónea de un ciclo corto sin embarazo.

Crecimiento del útero y cambios en el cuello uterino. Para evaluar el crecimiento uterino y la consistencia del cuello uterino, se realiza una palpación bimanual, la cual consiste en que el explorador, con una mano enguantada, palpa el fondo del útero sobre el abdomen, evaluando así su posición y tamaño, y con la otra mano, también enguantada, se introducen dos dedos a través de la vagina para revisar con la punta de los dedos las características del cuello uterino; cuando no existe embarazo, la consistencia del cuello uterino es similar a la de la punta de la nariz, mientras que cuando sí existe embarazo, el cuello uterino se siente reblandecido (signo de Goodell).

En cuanto al crecimiento del útero, este se debe al crecimiento del feto y al de sus anexos. Durante el primer trimestre del embarazo, el embrión/feto y sus anexos son poco voluminosos, por lo que poco o nada se aprecia del crecimiento uterino con la palpación bimanual; para la décimo segunda semana de gestación, el fondo uterino apenas se ubica por encima de la sínfisis del pubis. Por el contrario, durante el segundo y tercer trimestre, el feto y sus anexos incrementan de manera rápida e importante su tamaño, lo que origina un crecimiento uterino considerable; para la semana 20, el fondo uterino alcanza el nivel del ombligo de la embarazada y para la semana 30 llega hasta la región epigástrica. En promedio, durante la segunda mitad del embarazo, el útero crece alrededor de 1 cm por semana.

Cambios en las mamas. Las mamas crecen y en un inicio aparecen cambios congestivos o de tipo inflamatorio, lo cual se manifiesta no solo por el aumento de volumen de la mama sino también por la presencia de pequeñas venas que se aprecian desde la superficie de la piel. Es frecuente también que la piel de las mamas se agriete formando estrías cutáneas que pueden ser molestas para la mujer, y los pezones aumentan de tamaño y se colorean más intensamente. Estos cambios prepararán a las glándulas mamarias para la lactancia y secreción de la leche

por estimulación de la prolactina. Puede haber ya secreción de las glándulas mamarias en la segunda mitad del embarazo, secreción conocida con el nombre de *calostro*.

Cambios cutáneos. Durante el embarazo hay presencia de hiperpigmentación en diferentes zonas del cuerpo. En la cara frecuentemente aparecen manchas en la región malar conocidas como *cloasma gravídico*. Los pezones, como ya se comentó, intensifican su coloración y aumentan de tamaño. A nivel del abdomen se pueden observar estriaciones de la piel, diástasis (separación) de rectos e hiperpigmentación de la línea media, dando lugar a la aparición de la línea alba o línea morena que va desde la cicatriz umbilical hasta la sínfisis del pubis. La vulva también se hiperpigmenta. Estos cambios de coloración se deben a la acción de la hormona estimulante de melanocitos.

Elevación de la temperatura basal. La temperatura corporal de la mujer aumenta 0.5-1 °C debido a la acción de la progesterona.

Aumento de peso. La mujer durante el embarazo incrementa su peso, debido fundamentalmente al crecimiento del feto, los cambios uterinos que está experimentando (desarrollo de la placenta y producción de líquido amniótico), el crecimiento mamario y el aumento de volumen de su sangre circulante. Contribuyen también a este aumento del peso la retención de agua en los tejidos maternos y el aumento en los depósitos lipídicos de la madre.

El aumento total de peso durante el embarazo debe ser en promedio de entre 8 y 11 o 12 kg, ganancia ponderal que ocurre durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, ya que durante el primer trimestre el incremento suele ser muy discreto, de aproximadamente solo 1 kg.

Sistema circulatorio. En la mujer gestante, el corazón se desplaza hacia la izquierda y arriba debido a la presión que ejercen las vísceras abdominales sobre el diafragma. La frecuencia cardíaca aumenta 10-15 contracciones adicionales por minuto, lo que se manifiesta por el incremento del pulso arterial.

Con respecto a la presión arterial, suele disminuir ligeramente en la primera mitad del embarazo, para aumentar en el último trimestre. Una elevación sistólica de 30 mm Hg o diastólica de 15 mm Hg requiere atención médica.

El volumen sanguíneo materno aumenta considerablemente durante el embarazo, mientras que la concentración de hemoglobina y células sanguíneas cambia, lo que hace que el hematocrito disminuya ligeramente durante el embarazo.

Cambios en el metabolismo. Durante el embarazo, la mujer experimenta importantes cambios en su metabolismo, lo que determina la aparición de diferentes síntomas o signos.

La retención de agua es normal durante el embarazo. Al término de la gestación, el contenido acuoso del feto, la placenta y el líquido amniótico es de aproximadamente 3.5 L, que, junto con el aumento del volumen sanguíneo materno, de ± 3 L, hace que la mujer al final de su embarazo tenga en promedio 6.5 L más de agua. Debido a esta retención de líquidos, casi la mitad de las mujeres embarazadas presentan edema marcado en los tobillos y piernas, sobre todo al finalizar el día.

El metabolismo de los hidratos de carbono también se altera. El embarazo es potencialmente diabetógeno, por lo que se puede presentar diabetes clínica durante el embarazo. Debido a esto, la ingesta de hidratos de carbono debe ser vigilada cuidadosamente.

Con respecto al metabolismo de las grasas, los lípidos plasmáticos aumentan durante la segunda mitad del embarazo. Este aumento incluye a los lípidos totales, colesterol, fosfolípidos, grasa neutra y ácidos grasos libres. Por lo general, estas concentraciones altas disminuyen o desaparecen después del parto.

Las necesidades de hierro aumentan durante el embarazo y a menudo agotan las reservas disponibles, lo que hace necesaria la suplementación exógena de hierro en las mujeres embarazadas.

Estudios paraclínicos

Para la confirmación de un embarazo es necesario realizar algunos estudios complementarios. Los más simples se realizan en una muestra de la orina de la mujer que se sospecha está embarazada; otros cuantifican hormonas en la sangre circulante de la mujer, y los más sofisticados, pero más precisos, permiten la visualización del saco gestacional o del embrión dentro de la cavidad uterina.

Gonadotropina coriónica humana. Esta hormona es sintetizada por el sincitiotrofoblasto desde que se inicia la implantación del embrión en el útero. La hormona pasa a la circulación materna y puede ser cuantificada en la sangre de la mujer a partir de los 11 días posteriores a la implantación y en la orina 2-3 días más tarde, alcanzando sus concentraciones máximas a las 8-11 semanas de gestación.

Su síntesis es exponencial y estructuralmente está conformada por dos subunidades: la subunidad alfa y la beta, unidas no covalentemente por un enlace sulfidrilo. Distintas hormonas adenohipofisarias comparten la subunidad alfa, como la hormona foliculoestimulante, la hormona luteinizante y la hormona estimulante de tiroides. La subunidad beta es específica de la gonadotropina coriónica humana; por lo tanto, si se requiere un diagnóstico específico de las semanas exactas de gestación, se deberá medir la fracción beta en el estudio de sangre materna.

Ecografía. La ecografía o ultrasonografía fetal tiene la finalidad de observar el saco gestacional, que es la primera estructura identificable en el primer trimestre del embarazo; por ecografía transvaginal se puede detectar el saco gestacional a partir de las 4.5 semanas, y por ecografía transabdominal a partir de la semana 5. Una vez visualizado el saco vitelino, se confirma la existencia del embarazo. Se debe localizar el lugar de implantación del saco gestacional, ya sea intrauterino o extrauterino (ectópico). En caso de encontrarse un embarazo extrauterino, se recomienda terminar el embarazo para evitar morbimortalidad materna, ya que en estas circunstancias el embrión no es viable.

La misma recomendación de interrumpir el embarazo es válida cuando dentro del saco gestacional no se visualiza el embrión, situación denominada *saco anembriónico*. El embrión debe poderse visualizar por ecografía transvaginal cuando el saco gestacional mida 18 mm o más de diámetro, mientras que

por vía transabdominal debe verse en todo saco gestacional que mida 21 mm o más.

Una vez determinada la presencia del embrión, se debe comprobar su vitalidad detectando la frecuencia cardíaca fetal, a partir de la sexta semana por vía tansvaginal y de la séptima por vía transabdominal. Por último, se calcula la edad gestacional mediante la longitud coronilla-rabadilla, que es la medida más específica en el primer trimestre, o con la longitud femoral y el diámetro biparietal durante el segundo y tercer trimestre.

CONTROL DEL EMBARAZO

Cuando una mujer se embaraza, es necesario dar un seguimiento médico cuidadoso y continuo durante toda la gestación, tanto a ella como al embrión/feto que se está desarrollando. Por ello, es necesario realizar visitas médicas periódicas desde que se inicia el embarazo y hasta su culminación. De ser necesario, pueden realizarse exámenes de laboratorio y gabinete complementarios con marcadores biológicos y estudios de ecografía.

Primera consulta

En la primera consulta se realiza el diagnóstico de embarazo. Si el diagnóstico se confirma, se adoptarán sobre todo medidas de prevención primaria y secundaria para tratar enfermedades maternas que puedan perjudicar el desarrollo del producto y pongan en peligro la vida de la madre. Dos de las más importantes enfermedades son los estados hipertensivos del embarazo y la diabetes gestacional.

En la primera consulta se realiza la historia clínica completa. En la ficha de identificación es importante consignar la edad materna, ya que en los embarazos de menores de 16 años y mayores de 35 años aumenta la morbimortalidad, además de que el síndrome de Down tiene mayor incidencia en las mujeres de mayor edad. En los antecedentes personales patológicos se pregunta si la paciente ya es conocida como diabética o hipertensa y si está controlada o en tratamiento, los fármacos que consume actualmente por riesgo de efectos teratogénicos y si tiene hábito tabáquico, drogadicción o alcoholismo. Dentro de los antecedentes ginecoobstétricos es importante preguntar el número de embarazos, cuántos de ellos han sido partos, cesáreas o abortos, y la edad del hijo anterior, para darnos una idea de las condiciones actuales de la madre y del útero. La fecha de la última menstruación es muy importante para calcular la edad gestacional teórica, así como los ciclos y su periodicidad. Hay que preguntar sobre infecciones de transmisión sexual (sífilis, virus de inmunodeficiencia humana [VIH], etc.), método de planificación familiar y si este embarazo es o no deseado.

Después se procede a efectuar la exploración física para buscar los cambios que describimos anteriormente. Se miden las constantes vitales, como frecuencia cardíaca, respiratoria y, la más importante, presión arterial. En la somatometría se mide y se pesa a la mujer y se calcula su índice de masa corporal para tener un registro de su peso inicial.

Es en esta primera consulta cuando el médico prescribe sulfato ferroso y ácido fólico, este último para prevenir defectos del cierre del tubo neural, con una dosis de 0.4 mg diarios, idealmente 3 meses antes del embarazo cuando es planeado; en las madres con antecedente de hijos previos con defectos de cierre del tubo neural, la dosis se aumenta. Se recomienda también la aplicación de toxoide tetánico y la vacuna de influenza estacional. Se solicitan estudios de sangre para evaluar la presencia de anemia en la biometría hemática o diabetes en la química sanguínea. De igual manera, debe solicitarse un examen general de orina por si existe algún grado de proteinuria o infección de vías urinarias. Se realiza la prueba rápida de VIH y VDRL para sífilis, así como el grupo ABO Rh por riesgo de isoinmunización maternofetal.

Consultas posteriores

La Norma Oficial Mexicana 007 recomienda que el mínimo de consultas sea de cinco. Durante ellas el objetivo será evaluar el bienestar de la madre y el producto, así como identificar riesgos potencialmente tratables. La primera consulta será durante las primeras 12 semanas, la segunda entre las semanas 22 y 24, la tercera entre las semanas 27 y 29, la cuarta entre las semanas 33 y 35 y la quinta consulta entre las semanas 38 y 40. Entre las semanas 24 y 28 se realizará el tamiz glucémico para identificar diabetes gestacional, y en la semana 28 se administrará inmunoglobulina anti-D en aquellas pacientes Rh negativas primigestas.

Se solicitan también por lo menos tres ecografías, una por cada trimestre:

- En la ecografía del primer trimestre se debe estudiar la vitalidad fetal, que sea un embarazo intrauterino y no ectópico, y medir la longitud coronilla-rabadilla (ya que será el dato más fidedigno para calcular la edad gestacional).
- La ecografía del segundo trimestre tiene la finalidad de identificar posibles anomalías fetales y la ubicación de la placenta.
- Finalmente, en la ecografía del tercer trimestre se evaluará la situación y maduración de la placenta, la cantidad de líquido amniótico, el crecimiento y ganancia de peso del producto, y su posición y situación dentro del útero, todo esto para planificar la atención adecuada del nacimiento.

Marcadores biológicos y ecográficos

En los casos donde existan antecedentes de malformaciones o síndromes por anomalías cromosómicas o las condiciones no sean favorables, se pedirán diferentes marcadores dependiendo de la edad gestacional para evaluar la probabilidad de que este producto las presente.

Marcadores del primer trimestre

Biológicos. Se mide la fracción beta de la gonadotropina coriónica humana y la proteína A asociada con el embarazo; en

conjunto con la edad materna, la sensibilidad de este doble marcador aumenta hasta el 50% la probabilidad de detectar las trisomías 21, 13 y 18 (síndromes de Down, Patau y Edwards, respectivamente).

Ecográficos. La translucencia nucal se mide en las semanas 11-13; su valor normal es menor de 4 mm; de ser mayor, aumenta el riesgo de incidencia de síndrome de Down, y cuando presenta un higroma quístico cervical franco, es característico de los pacientes con monosomía 45X (síndrome de Turner). Mediante flujometría del ducto venoso, entre las semanas 11 y 14 se mide la onda de velocidad de flujo por ecografía Doppler, para revelar fetos portadores de cardiopatías y, en casos de gestación múltiple, predecir el síndrome de transfusión feto-fetal. La ausencia del hueso nasal se evalúa igualmente entre las semanas 11 y 13 de gestación y su ausencia se correlaciona fuertemente con la presencia de síndrome de Down.

Marcadores del segundo trimestre

Biológicos. En el segundo trimestre se utiliza el triple marcador del suero materno, que incluye la medición de la alfafetoproteína, la gonadotropina coriónica humana y el estriol no conjugado, para la identificación del síndrome de Down; este triple marcador es el más usado y el más específico.

El diagnóstico prenatal se describe más a detalle en el **Capítulo 14**, *Errores de la morfogénesis. Diagnóstico prenatal*.

Fecha probable de parto

Se calcula la fecha probable de parto desde la primera consulta, pues será de utilidad para preparar a la paciente días antes de que ocurra el parto. Para ello se utiliza la regla de Naegele, que se describe a continuación:

Regla de Naegele. Se requiere conocer la fecha de la última menstruación (FUM) con precisión; a esta se le sumará 1 año, se restarán 3 meses y se volverán a sumar 7 días:

FUM + 1 año – 3 meses + 7 días

Por ejemplo, en una paciente embarazada cuya fecha de última menstruación haya sido el 2 marzo de 2020 se calculará así:

- 2 de marzo de 2020 + 1 año = 2 de marzo de 2021
- 2 de marzo de 2021 – 3 meses = 2 de diciembre de 2020
- 2 de diciembre de 2020 + 7 días = 9 de diciembre de 2020

Por lo tanto, la fecha probable del parto sería el 9 de diciembre de 2020. No es una fecha exacta y puede tener un rango de variabilidad de más ± 2 semanas.

PARTO

El parto es un proceso fisiológico mediante el cual el organismo materno y el feto actúan en conjunto para lograr el nacimiento de este. Se divide en periodos que van desde la dilatación cervical hasta la expulsión completa del feto y sus anexos.

Definición de parto

La Norma Oficial Mexicana 007 define al *parto* como el conjunto de fenómenos activos y pasivos que permiten la expulsión del producto, la placenta y sus anexos por vía vaginal. Se considera *parto* a la expulsión del feto a partir de la semana 20 de gestación o cuando el producto expulsado pese más de 500 g. El parto puede ocurrir en diferentes circunstancias y a diferentes edades de la gestación. A continuación se describen los tipos de parto.

Clasificación de parto

Existen diferentes formas de clasificar el parto según se considere la edad gestacional, la función, la vía de nacimiento o la forma de su resolución. Se hará una breve descripción de la definición de cada una de ellas para poder entender mejor la fisiología del trabajo de parto y de las complicaciones que este puede tener.

Por edad gestacional

Parto pretérmino. Cuando ocurre antes de la semana 36. La causa más frecuente es por infección de vías urinarias en la madre, ya que al haber una respuesta inflamatoria se producen citocinas y prostaglandinas, entre otras sustancias. Las prostaglandinas pueden causar modificaciones en el cuello uterino y estimular la contracción de las fibras musculares, desencadenando el trabajo de parto.

Parto de término. De las semanas 37 a 41. En este momento el feto ha alcanzado la madurez necesaria para sobrevivir fuera de la madre.

Parto postérmino. Cuando el parto ocurre de la semana 42 en adelante. El feto ya es maduro y los riesgos a los que se puede enfrentar son diferentes; uno muy frecuente es la aspiración de meconio por sufrimiento fetal.

Por función

Parto eutócico. Es el que acontece en condiciones ideales. La madre y el feto tienen una sincronía adecuada y no se requieren intervenciones externas para concluirlo.

Parto distócico. Cuando existe algún tipo de alteración, ya sea materna o fetal, que no permita avanzar favorablemente el mecanismo de trabajo de parto y requiera de manejo externo.

Por vía de nacimiento

Parto por vía vaginal. El conducto vaginal es la vía de salida fisiológica en el caso del parto eutócico y es el indicado en caso

de no existir patología materna o fetal asociada. En algunos casos se puede dejar evolucionar un parto distócico por esta vía, pero con maniobras avanzadas.

Parto por vía vaginal instrumentado. Mediante fórceps, se puede ayudar a concluir el mecanismo de trabajo de parto cuando el feto tiene una posición o rotación anómala.

Parto por vía abdominal. También llamada *operación cesárea*, se realiza cuando las condiciones no permiten el nacimiento por vía vaginal, la presentación no es compatible con el conducto de salida o hay factores de riesgo maternos.

Por forma de resolución

Parto espontáneo. Es aquel que acontece sin intervenciones farmacológicas o quirúrgicas.

Parto inducido. Cuando se utiliza oxitocina exógena que provoque las contracciones uterinas del trabajo de parto.

Parto conducido. Es aquel donde ya se ha iniciado el trabajo de parto, pero que, por alguna circunstancia, se detiene o avanza erróneamente. Al igual que en el parto inducido, se utiliza oxitocina para que se normalicen o aumenten las contracciones uterinas.

Fisiología de la contracción

Se describirán de forma breve los cambios que sufre el músculo liso que forma la pared del útero, necesarios para llevar a cabo contracciones eficientes y capaces de provocar cambios en el cuello uterino, creando un conducto de salida óptimo para la expulsión del feto.

Factor muscular. El músculo liso uterino se compone de fibras musculares continuas, divididas por líneas Z, rodeadas por abundante colágeno, manteniendo su comunicación por medio de uniones comunicantes y permitiendo así la sincronización de la contracción uterina.

Existen diversos cambios durante la gestación. A nivel de la musculatura uterina se desarrollan dos tipos de cambios importantes: la hiperplasia y la hipertrofia, que permiten la elongación de las fibras musculares además de un aumento en las uniones comunicantes para transmitir una adecuada conducción de contracciones durante el parto. Estos cambios permiten un grado de acortamiento mayor en cada contracción, conducción de tipo multidireccional y capacidad para generar fuerza contráctil.

La contracción se realiza por la interacción de las proteínas contenidas en la fibra muscular (actina y miosina), reguladas por la fosforilación/desfosforilación de sus cadenas, favorecido por las corrientes del ion calcio para la incorporación de los fosfatos. La actividad uterina puede verse favorecida por hormonas hipofisarias, catecolaminas, neuropéptidos y citocinas.

Factores hormonales. Durante el trabajo de parto existen muchos cambios que favorecen llegar a una contracción eficaz, tales como:

- Estrógenos, que estimulan la síntesis de proteínas contráctiles durante la gestación y el desarrollo de receptores para oxitocina, que estimulan también receptores de prostaglandinas, manteniéndose en concentraciones elevadas durante la fase quiescente y de activación. Se sabe que los valores altos de estrógenos son estimulados por las glándulas suprarrenales y la activación del citocromo P-450 placentario.
- Progesterona, que estimula la relajación uterina y mantiene el estado quiescente, con concentraciones elevadas durante toda la gestación; es en la fase de activación donde existe disminución hormonal, favoreciendo así el estímulo de contracción.
- Oxitocina, la cual favorece la entrada de calcio por unión a sus receptores estimulados previamente por hormonas estrogénicas, siendo así capaz de estimular una contracción enérgica. Cabe destacar que la concentración de receptores oxitócicos es mayor en el fondo uterino y menor en sus otros segmentos, pudiéndose explicar así el llamado "triple gradiente descendente".
- Prostaglandinas, que aumentan rápidamente en el líquido amniótico al término de la gestación. Por ejemplo: las prostaglandinas E2 y F2 alfa, que disminuyen el umbral a la oxitocina, forman uniones comunicantes y estimulan directamente la contracción y coordinación.

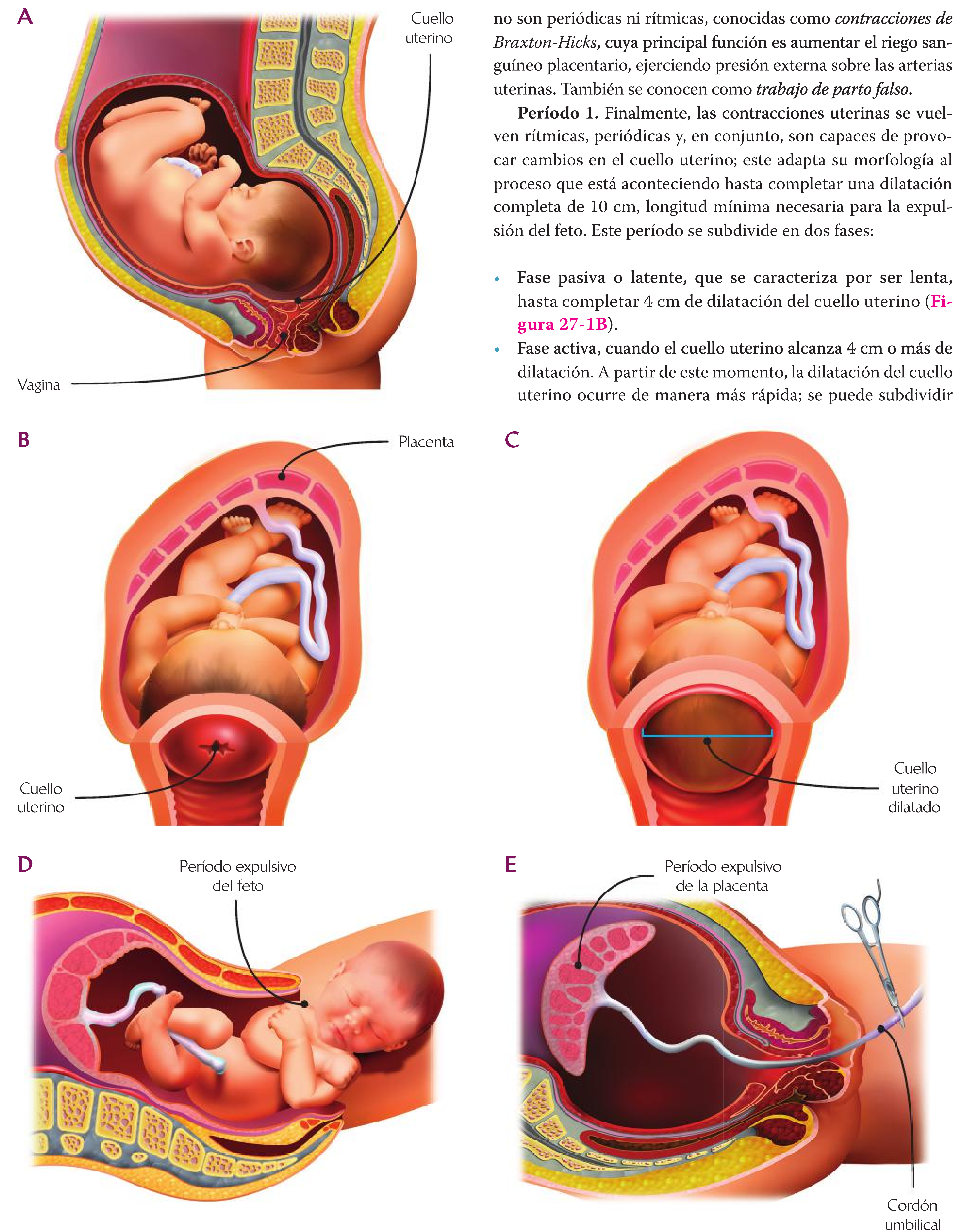
Factores fetales. Son muchos los componentes por los cuales el feto ayuda en el mecanismo del trabajo de parto; entre los más importantes están:

- Aumento en la síntesis y excreción de precursores para andrógenos y estrógenos, como dehidroepiandrosterona por parte de las glándulas suprarrenales fetales, que a su vez produce aumento de los estrógenos.
- La síntesis de oxitocina por parte del feto y producido por un mecanismo de hipoxia en el feto y la compresión de la cabeza fetal sobre el cuello uterino y la vagina.
- El cortisol fetal, el cual parece que interviene, pero no se sabe a ciencia cierta su mecanismo de acción.
- Las contracciones se miden en unidades Montevideo, que evalúan el tono, la intensidad y la frecuencia en 10 min. Así, la actividad uterina del trabajo de parto real es aquella que tiene de tres a cinco contracciones en 10 min, con un tono de 8 mm Hg y una intensidad de 28 mm Hg, a diferencia del trabajo de parto falso, en donde la frecuencia de las contracciones es menor de una en 10 min.

Períodos y fases del trabajo de parto

El trabajo de parto es un proceso y, como todo proceso, lleva una secuencia, en este caso se habla de períodos y fases (**Figura 27-1**). En total consta de cuatro períodos y el segundo de ellos se divide en dos fases. Es diferente para las mujeres nulíparas, es decir, que nunca han dado a luz, en comparación con las multíparas.

Período quiescente. También llamado *período de quiescencia*, comprende el 85% del tiempo que dura el trabajo de parto (**Figura 27-1A**). En este período, el útero se encuentra inmóvil, indiferente a estímulos que puedan desencadenar el trabajo de parto; puede haber algunas contracciones esporádicas, que



no son periódicas ni rítmicas, conocidas como ***contracciones de Braxton-Hicks***, cuya principal función es aumentar el riego sanguíneo placentario, ejerciendo presión externa sobre las arterias uterinas. También se conocen como ***trabajo de parto falso***.

Período 1. Finalmente, las contracciones uterinas se vuelven rítmicas, periódicas y, en conjunto, son capaces de provocar cambios en el cuello uterino; este adapta su morfología al proceso que está aconteciendo hasta completar una dilatación completa de 10 cm, longitud mínima necesaria para la expulsión del feto. Este período se subdivide en dos fases:

- Fase pasiva o latente, que se caracteriza por ser lenta, hasta completar 4 cm de dilatación del cuello uterino (**Figura 27-1B**).
- Fase activa, cuando el cuello uterino alcanza 4 cm o más de dilatación. A partir de este momento, la dilatación del cuello uterino ocurre de manera más rápida; se puede subdividir

Figura 27-1. Esquemas de los períodos y fases del trabajo de parto. **A.** Período quiescente: en este período aún no hay actividad de trabajo de parto. **B.** Fase pasiva o latente, en la que empieza a haber actividad uterina con borramiento y dilatación del cuello uterino. **C.** Fase activa: el cuello uterino muestra ya una dilatación de 9-10 cm. **D.** Período de expulsión: el cuello uterino se ha dilatado completamente, el feto ha descendido y está siendo expulsado a través del canal del parto. **E.** Período de alumbramiento: es la fase final del trabajo de parto y consiste en el desprendimiento y expulsión de la placenta de la cavidad uterina

en fase de aceleración, fase de pendiente máxima y fase de desaceleración. Se completan los 10 cm y se puede avanzar al segundo período (**Figura 27-1C**).

Ambas fases se representan en una gráfica llamada *curva de Friedman*, donde se observa la relación entre la dilatación del cuello uterino y el tiempo que transcurre hasta completar 10 cm; este tiempo es diferente en nulíparas y multíparas. En las primíparas, este primer período puede durar hasta 20 h, mientras que en las multíparas se reduce considerablemente el tiempo hasta 14 h e incluso menos. Es importante resaltar que mientras el cuello uterino se va dilatando la presentación fetal va descendiendo; en las nulíparas este descenso se puede considerar normal si ocurre a 1 cm/h y en las multíparas a 2 cm/h; si el tiempo es mayor, se habla de "falta de progresión del trabajo de parto".

Período 2. También llamado *período de expulsión*, como su nombre lo indica, este período inicia con la dilatación completa del cuello uterino que permite el descenso del producto y su expulsión por el canal de parto; puede durar hasta 2 h en nulíparas y 1 h en multíparas (**Figura 27-1D**).

Período 3. El tercer período es el de alumbramiento; esto significa la expulsión de la placenta y de anexos embrionarios, y tiene una duración máxima de 30 min en multíparas y hasta 45 min en nulíparas (**Figura 27-1E**).

Estática fetal

Para conocer las condiciones en las que sucederá el trabajo de parto, es necesario percibir la relación espacial que guarda el feto con la madre y consigo mismo (**Figura 27-2**).

Presentación. Es la parte del producto que se avoca al estrecho superior de la pelvis, lo llena en su totalidad y es capaz de desencadenar un trabajo de parto; puede ser cefálica o podálica (**Figuras 27-2 y 27-3**).

Posición. Es la posición de la parte dorsal del producto respecto al hemicuerpo derecho o izquierdo de la madre; puede ser derecho o izquierdo (**Figuras 27-2 y 27-3**).

Situación. Es la relación del eje longitudinal del producto (columna vertebral) respecto al eje longitudinal de la madre; puede ser vertical, horizontal, transversa u oblicua (**Figuras 27-2 y 27-4**).

Actitud. Es la relación de las partes fetales entre sí; se refiere a la postura en flexión que adopta (**Figura 27-2**).

Variedad de posición. Es la relación del punto toconómico con la parte anterior o posterior de la pelvis materna. El punto toconómico es la saliente ósea más prominente de la presentación fetal en el canal de parto; las más frecuente es occipitoanterior izquierda.

Para determinar los puntos anteriores, con la madre colocada en decúbito dorsal, el médico utiliza las maniobras de Leopold en la exploración física mediante la palpación, que consisten en:

Primera maniobra. Se realiza de frente a la paciente y a su lado derecho, colocando ambas manos sobre el fondo uterino; utilizando los bordes cubitales, se puede identificar el polo fetal

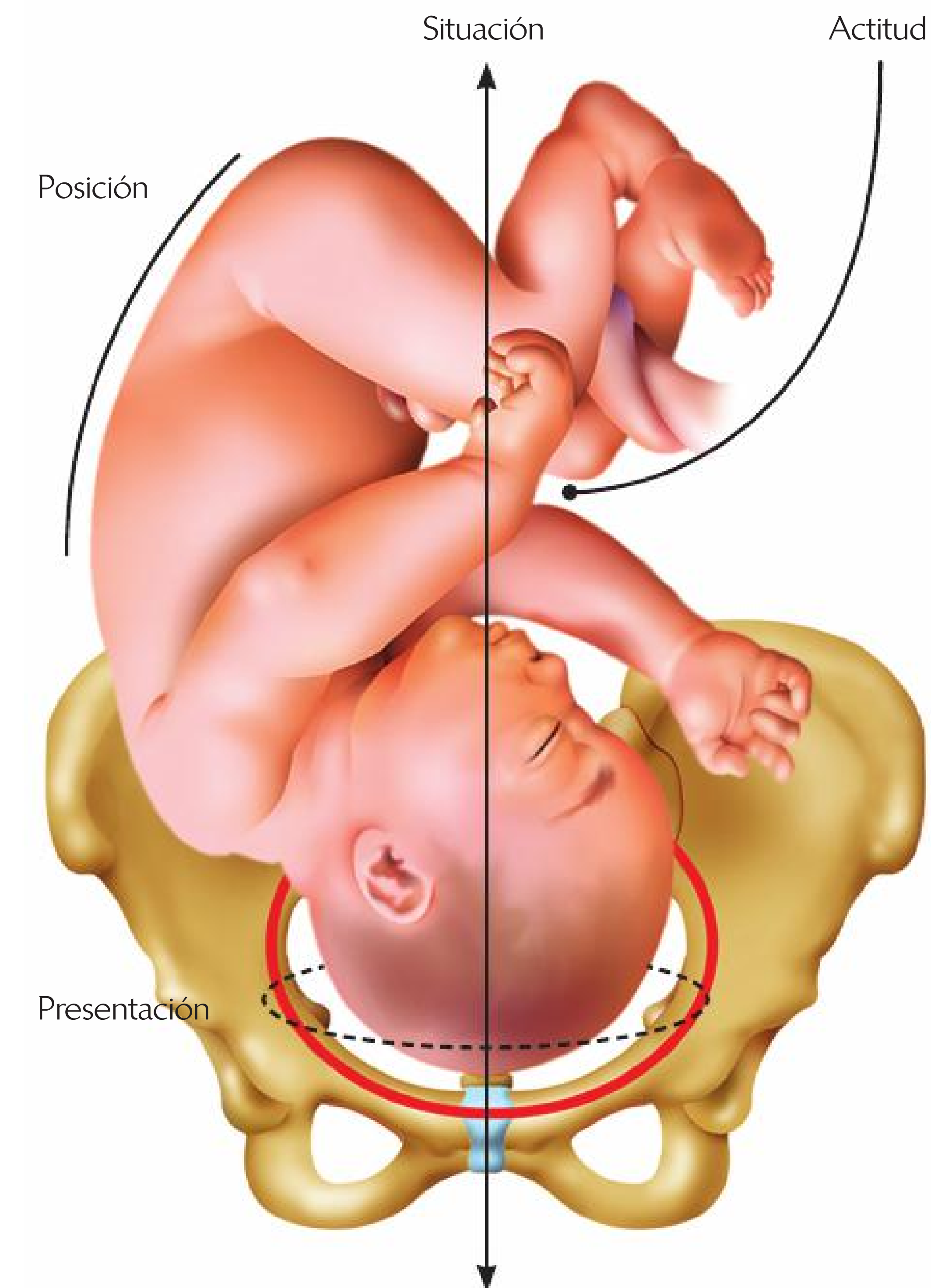


Figura 27-2. Esquema de la estática fetal. Permite establecer la relación espacial que tiene el feto con la madre y consigo mismo, la cual debe ser especialmente determinada cuando se aproxima el nacimiento. Analícese lo que significa la presentación, posición, situación y actitud del feto

que ocupa el fondo uterino y se puede valorar mediante las tres R: Redondo, Regular y Resistente, características que cumple la cabeza fetal.

Segunda maniobra. Con esta maniobra se puede determinar la posición derecha o izquierda y la situación para ubicar el eje longitudinal del producto; el dorso del feto se palpa duro y convexo y sus extremidades se palpan irregulares.

Tercera maniobra. Con esta se puede identificar la presentación del producto, ya que se palpa el polo que se encuentra en la parte inferior del útero, justo por arriba de la sínfisis del pubis.

Cuarta maniobra. Es la única maniobra que se realiza mirando a los pies de la paciente y tiene la finalidad de identificar qué tan encajada está la presentación en el estrecho superior de la pelvis.

Mecanismo del trabajo de parto

Son los movimientos armónicos, rítmicos y sincrónicos que realiza el feto a su paso a través del canal de parto (**Figura 27-5**). El organismo de la madre realiza las contracciones necesarias para ayudar al feto a nacer, pero este tiene que realizar movimientos para salir, los cuales se describen a continuación:

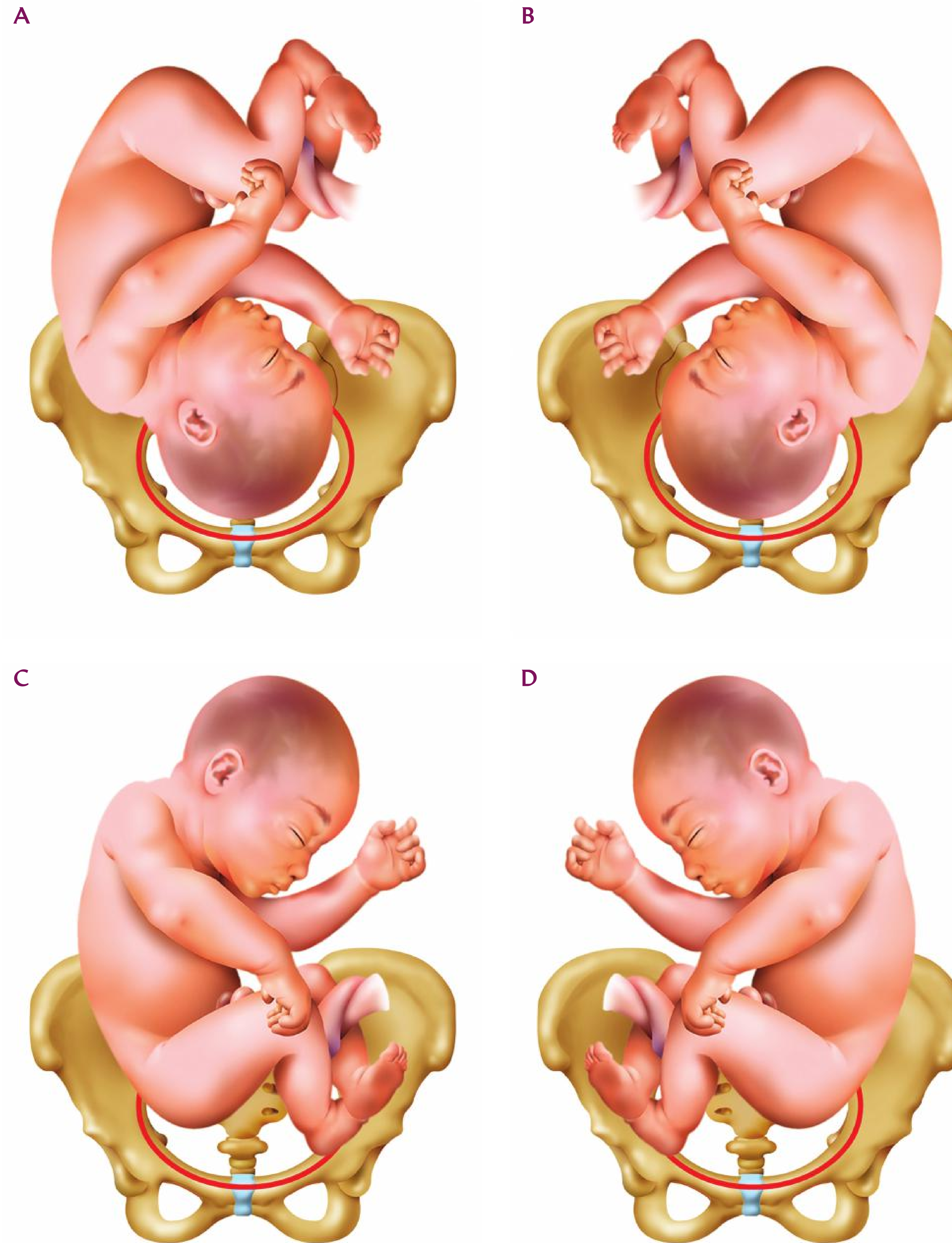


Figura 27-3. Esquemas de las diferentes posibilidades de la presentación y posición del feto. **A.** Presentación cefálica con posición derecha del feto. **B.** Presentación cefálica con posición izquierda. **C.** Presentación podálica con posición derecha. **D.** Presentación podálica con posición izquierda. Obsérvese que en la presentación cefálica ("A" y "B") es la cabeza del feto la que se aboca a la pelvis materna, mientras que en la presentación podálica son los pies y la región glútea del feto las partes fetales que se aproximan a la pelvis materna. En cualquiera de los dos tipos de presentación, se denomina *posición derecha del feto* ("A" y "C") si el dorso del feto está ubicado al lado derecho de la madre, mientras la llamamos *posición izquierda* ("B" y "D") si el dorso del feto está situado al lado izquierdo de la madre

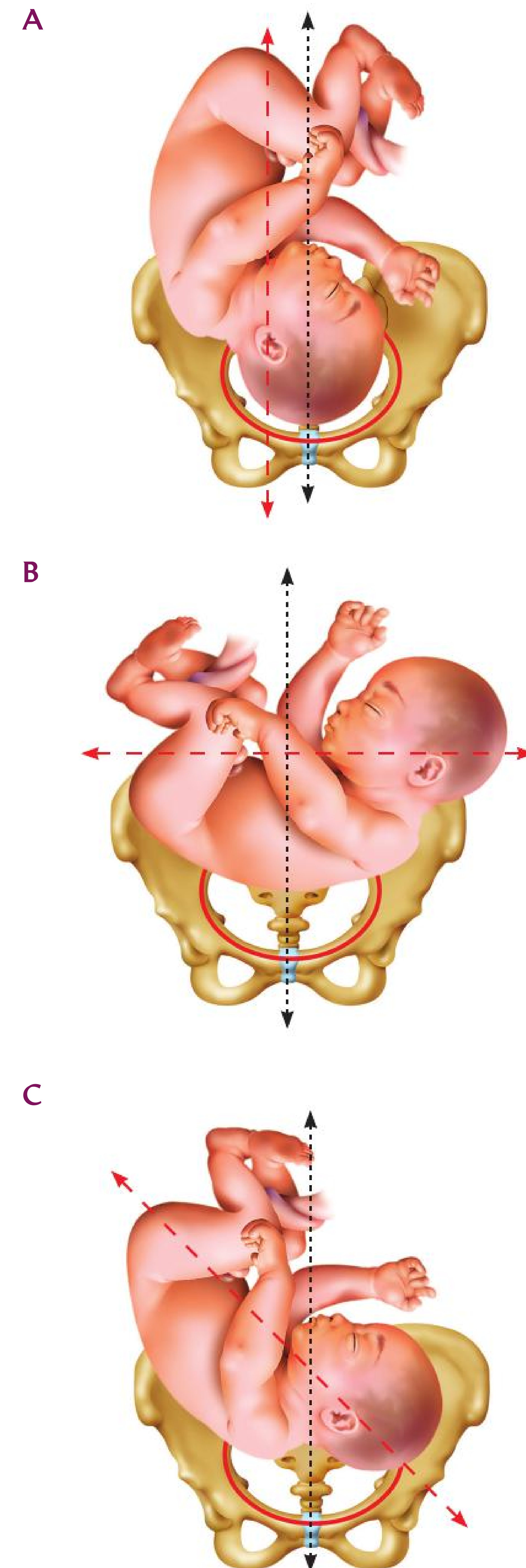
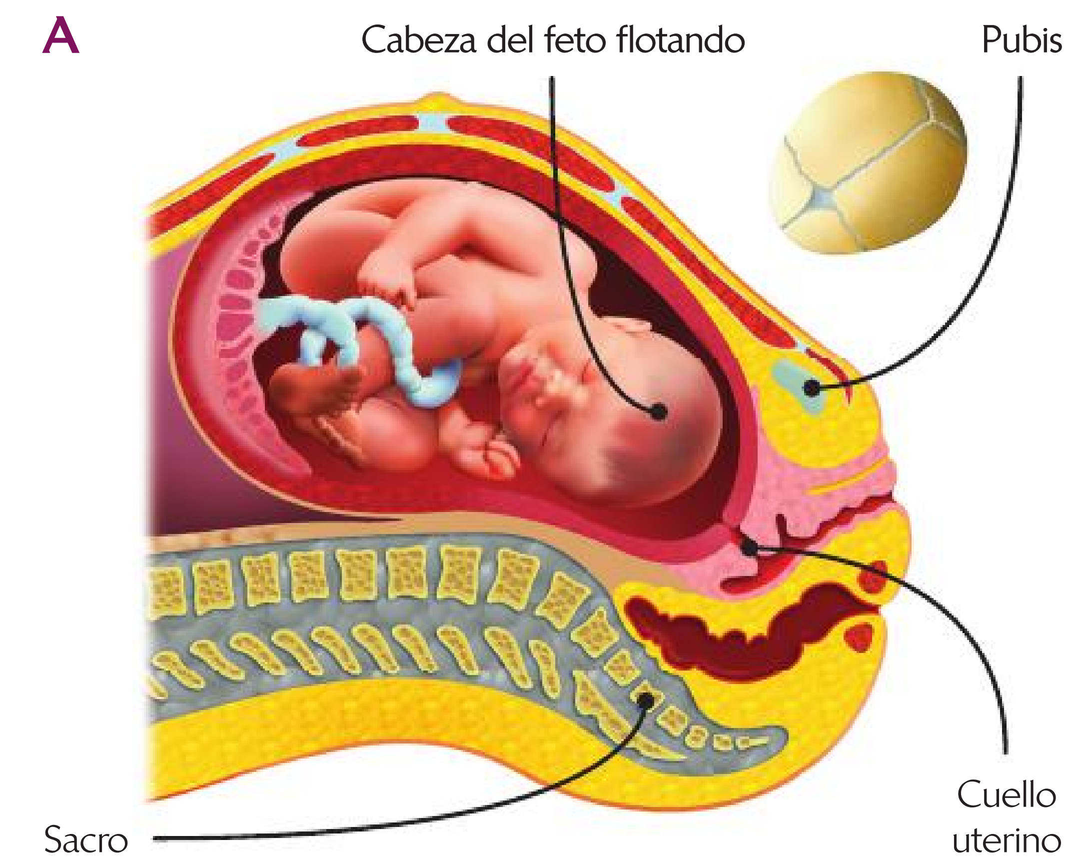


Figura 27-4. Esquemas de las diferentes posibilidades de la situación del feto. A. Situación vertical. B. Situación transversa. C. Situación oblicua. En los tres esquemas, la *línea negra continua* señala el eje longitudinal de la madre, dado por su columna vertebral, y la *línea roja discontinua* el eje longitudinal de la columna vertebral del feto



Encajamiento. Se refiere a la acomodación de la presentación fetal en el estrecho superior de la pelvis. En caso de presentación cefálica, la cabeza del feto es la que desciende y se acomoda; la sutura sagital se encuentra a la mitad del trayecto entre la sínfisis del pubis y el sacro (**Figura 27-5B**).

Descenso. El feto tiene que descender por el canal de parto. En este proceso son muy importantes las contracciones uterinas, ya que empujan al feto para descender (**Figura 27-5B**).

Flexión. Cuando el feto en su descenso encuentra alguna resistencia por las estructuras maternas y la relación entre los diámetros fetales y los maternos no es óptima, hace un mecanismo de flexión pegando su mentón al tórax para disminuir el diámetro suboccipitobregmático (**Figura 27-5B**).

Rotación interna. Hasta ahora el feto se acercó al estrecho medio de la pelvis y el diámetro de mayor longitud ahora es el anteroposterior. Al finalizar la rotación interna, el occipucio tiene que quedar en contacto con la sínfisis del pubis para iniciar la extensión (**Figura 27-5C**). En la variedad de posición occipitoanterior, esta rotación es de 45°.

Extensión. La cabeza del feto atraviesa el estrecho inferior ayudado por las contracciones uterinas hasta ser expulsada a través de la vagina (**Figura 27-5D**).

Rotación externa. Cuando nace la cabeza, tiene que realizar una rotación de 90°; de lo contrario, el diámetro biacromial se impactaría, provocando una distocia.

Expulsión. Cuando se completa la rotación externa, nace el hombro anterior por debajo de la sínfisis del pubis, después el posterior, y enseguida el resto del cuerpo (**Figura 27-5E**).

Planos de Hodge. Los planos de Hodge son límites espaciales que dividen a la pelvis materna para establecer el grado de descenso de la presentación fetal. El primer plano va desde el borde superior de la sínfisis del pubis hasta el promontorio; el segundo del borde inferior de la sínfisis del pubis a la segunda vértebra del sacro; el tercer plano va de las espinas ciáticas a la cuarta vértebra del sacro; el cuarto plano es paralelo a los demás y se encuentra a nivel del cóccix.

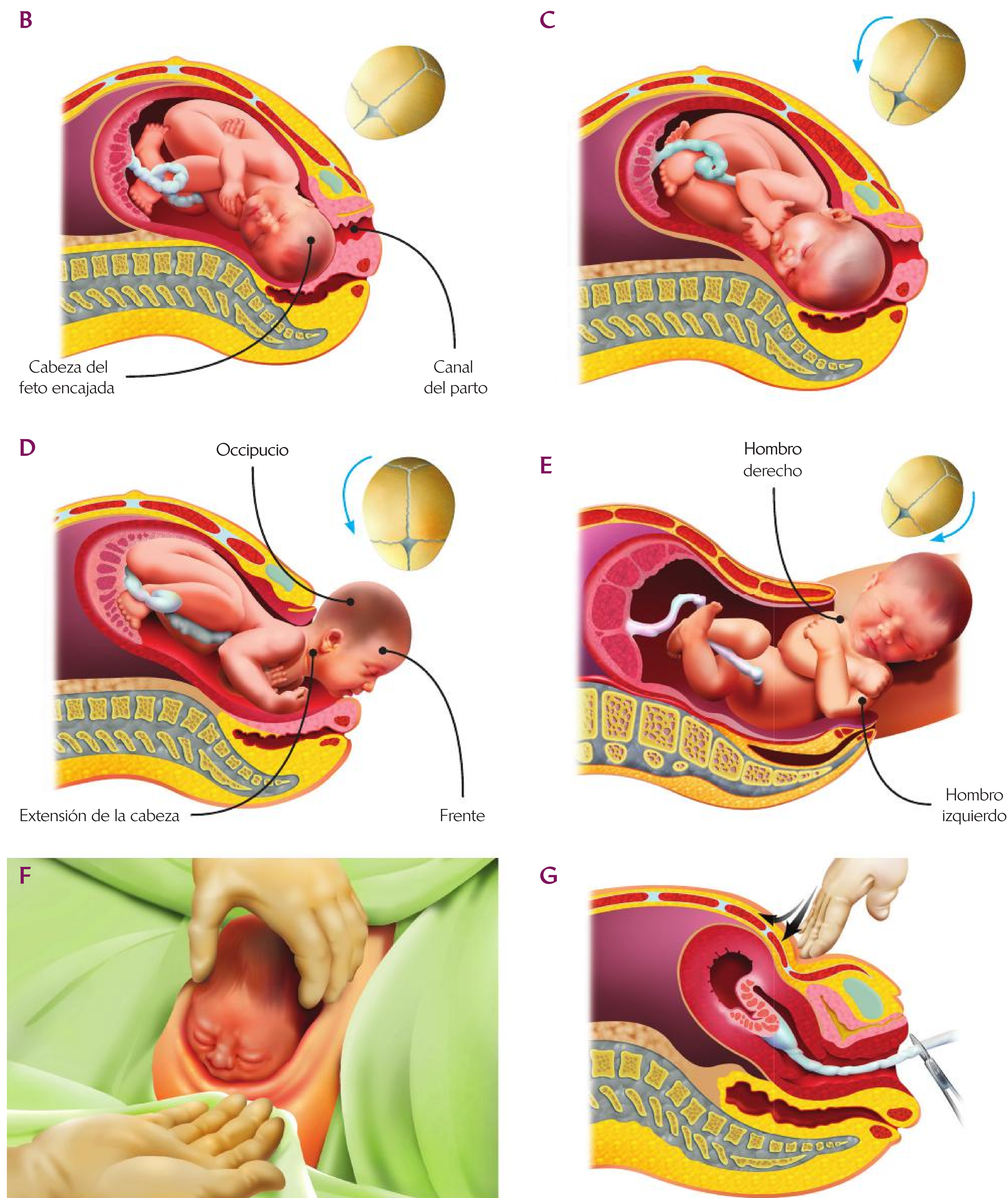


Figura 27-5. Esquemas del mecanismo del trabajo de parto. Se representa el nacimiento y los movimientos que realiza el feto estando en situación longitudinal, presentación cefálica y posición izquierda. De "A" a "E", la imagen pequeña representa el cráneo del feto visto desde el canal de parto. **A.** Aún no ha iniciado el trabajo de parto, la cabeza del feto flota libremente en la cavidad uterina y el cuello uterino no se ha dilatado todavía. **B.** Encajamiento, descenso y flexión de la cabeza en el canal del parto. El cuello uterino ha comenzado a dilatarse. **C.** Rotación interna de la cabeza del feto. Conforme va descendiendo la cabeza del feto, va rotando con el objetivo de que el occipucio fetal quede en contacto con la sínfisis del pubis de la madre. **D.** Extensión de la cabeza del feto. La cabeza fetal ha salido del canal de parto, quedando la sutura sagital alineada al plano anteroposterior del canal del parto, y se endereza con respecto al cuello del producto. **E.** Rotación externa de la cabeza y expulsión del cuerpo del feto. En esta fase la cabeza fetal rota en dirección contraria para alinear los hombros del feto al plano anteroposterior del canal del parto. **F.** Maniobra de Ritgen modificada. Se utiliza para proteger el periné materno de posibles desgarros durante la expulsión del feto. **G.** Maniobra de Brant-Andrews. Se emplea durante la fase de alumbramiento para evitar una inversión uterina, presionando la pared abdominal de la madre por arriba de la sínfisis del pubis, mientras se tracciona con suavidad el cordón umbilical

Atención del parto

La atención del trabajo de parto inicia con el primer período. Se deben evaluar las constantes vitales maternas, la frecuencia cardíaca fetal y procurar el bienestar maternofetal, solicitar los estudios paraclínicos pertinentes, realizar un registro cardiotocográfico, evaluar el tipo de pelvis materna, realizar las maniobras de Leopold, registrar el progreso del trabajo de parto y brindar analgesia obstétrica. Lo ideal es que sea atendido en un medio hospitalario que cuente con todos los recursos necesarios para tratar las complicaciones que puedan existir en el transcurso de este proceso. Hablando de esa situación ideal, una vez que se completa la dilatación cervical a 10 cm y el producto se encuentra en el tercer plano de Hodge, se prepara a la madre para expulsar al producto en una sala de expulsión.

Se coloca a la madre en posición de semi-Fowler con las piernas separadas sobre la mesa de expulsión. De preferencia, los procedimientos que se realicen tienen que ser bajo métodos adecuados de asepsia y antisepsia para evitar complicaciones infecciosas, utilizando soluciones asépticas como la yodopovidona sobre la piel de la madre que pudiera estar en contacto con el producto, es decir, muslos, nalgas y parte inferior del abdomen; además, se utilizan campos estériles para cerrar el espacio estéril.

Episiotomía. Se denomina *episiotomía* a un corte quirúrgico realizado con tijeras de Mayo durante el mecanismo del parto. Este corte se efectúa en el conducto vaginal para evitar desgarros en la vulva o la vagina cuando pase la cabeza y cuerpo del feto; puede realizarse media u oblicua. Aunque depende del contexto clínico, en las mujeres nulíparas es frecuente que requieran el corte, mientras que en las mujeres multíparas habitualmente no es necesario.

Maniobra de Ritgen. Se realiza cuando el producto se encuentra en el tercer plano de Hodge, realizando sus movimientos de rotación interna y extensión. Para realizar esta maniobra, el médico debe utilizar ambas manos, previamente enguantadas: con una mano se ejerce presión en el perineo y con la otra se controla la salida de la presentación fetal, esto con la finalidad de proteger el canal de parto de posibles desgarros (**Figura 27-5F**).

Nacimiento. La cabeza nace y realiza la rotación externa; finalmente nace el hombro anterior, el posterior y el resto del cuerpo. El médico recibe al recién nacido, limpia la cara y aspira las secreciones en nariz y boca con el uso de una perilla de goma. Finalmente, y con la ayuda de dos pinzas quirúrgicas automáticas de tamaño apropiado, se pinza el cordón umbilical y se corta entre las dos pinzas, entregando inmediatamente a un médico neonatólogo o a una enfermera para que continúen la atención del recién nacido.

Maniobra de Brant-Andrews. El último período del trabajo de parto es el alumbramiento, es decir, la expulsión de la placenta. Durante este período se puede realizar esta maniobra para evitar una inversión uterina; consiste en traccionar con delicadeza la pinza quirúrgica que está sujetando el cordón umbilical que se cortó, mientras que con la otra mano el médico ejerce presión por arriba de la sínfisis del pubis (**Figura 27-5G**).

Una vez que ha salido la placenta, esta debe ser cuidadosamente revisada a fin de confirmar que se expulsó en su totalidad y que los cotiledones de la cara materna de la placenta están completos. En caso de que se detecte que falta uno o más cotiledones, es necesario realizar una revisión manual de la cavidad uterina para poder extraer los fragmentos placentarios que pudieran haberse quedado dentro del útero.

Revisión de la cavidad uterina. La revisión de la cavidad uterina debe realizarse cuando se sospecha que la placenta no ha sido totalmente expulsada y consiste en revisar manualmente las paredes uterinas internas. Para efectuarla, es necesario que el médico introduzca una de sus manos, previamente enguantada y a la que se haya enrollado una gasa quirúrgica estéril en algunos de sus dedos, a través de la vagina de la parturienta y hasta el interior de la cavidad del útero. Con la gasa quirúrgica se frotan las paredes uterinas con el objeto de desprender los cotiledones placentarios que hubieran quedado pegados al útero.

Episiorrafia. Finalmente, si se realizó episiotomía o si se produjo algún desgarro perineal, es necesario repararlo quirúrgicamente, procedimiento que se denomina *episiorrafia*. Consiste en dar los puntos de sutura necesarios en la episiotomía o el desgarro a fin de cerrar dicha herida, evitando sangrado, dolor y riesgo de infección a la paciente; para realizar el procedimiento es obligado infiltrar anestésico local en el área quirúrgica.

Operación cesárea

La operación cesárea consiste en la extracción del producto a través del abdomen mediante una incisión horizontal o vertical en el hipogastrio y el útero. Puede ser electiva o de urgencia por alguna complicación del trabajo de parto, y es una excelente alternativa cuando por alguna causa no puede concluirse el embarazo con un nacimiento por vía vaginal, disminuyendo la morbimortalidad maternofetal. Existen indicaciones específicas absolutas y relativas. Entre las indicaciones absolutas se incluyen (**Cuadro 27-1**):

- Las cardiopatías maternas graves, como la estenosis mitral, ya que supone un riesgo mortal si se deja evolucionar a trabajo de parto espontáneo.
- El desprendimiento prematuro de placenta, ya que pone en peligro de muerte tanto a la madre como al feto, provocando una hemorragia intensa en la madre e hipoxia en el feto.
- En caso de placenta previa que ocluye parcial o totalmente el canal de parto, no se puede dejar a libre evolución, ya que puede haber desprendimiento de la placenta en pleno trabajo de parto, lo que provocaría una hemorragia intensa que comprometería la vida de la madre y el feto.
- Cuando hay un período intergenésico corto, es decir, cuando el tiempo transcurrido entre un embarazo y otro es menor de 12 meses.
- Cuando hay el antecedente de cesárea iterativa (más de dos partos por cesárea) o cesárea corporal previa (incisión vertical sobre el útero), ya que se compromete el estado y la funcionalidad del útero, con un inminente riesgo de rotura uterina debido a las contracciones uterinas durante el trabajo de parto.

Cuadro 27-1. Indicaciones de cesárea

Relativas	Absolutas
• Cesárea electiva • Macrosomía fetal • Trastornos hipertensivos del embarazo • Tumores pélvicos • Primigesta • Cáncer del cuello uterino • Período expulsivo prolongado • Cardiopatía materna	• Cesárea iterativa • Presentación pélvica • Sufrimiento fetal • Retraso del crecimiento intrauterino • Prolapso del cordón umbilical • Desprendimiento prematuro de placenta normoinserta • Placenta previa • Placenta de inserción baja • Incisión uterina corporal previa • Presentación de cara • Hidrocefalia, espina bífida quística, gastrosquisis y onfalocele • Gemelos unidos • Infecciones maternas de transmisión vertical (HIV, hepatitis B) • Embarazo pretérmino (< 1 500 g de peso fetal)

- Cuando existen malformaciones fetales que impedirán la salida exitosa del feto, como hidrocefalia, onfalocele, espina bífida quística, etcétera (detectables por ecografía).
- Cuando la madre padece infecciones altamente contagiosas para el feto por vía vaginal, como el VIH y la hepatitis B.

Entre las indicaciones relativas está el período expulsivo prolongado (que aumenta la morbilidad fetal), presentación anómala del feto o los estados hipertensivos del embarazo que no se puedan controlar médicamente. En estos casos se valorará el bienestar maternofetal y el riesgo-beneficio de concluir el parto por cesárea. En la actualidad ha aumentado la incidencia de las cesáreas electivas en el medio privado.

ATENCIÓN DEL RECIÉN NACIDO

Cuando el bebé nace, es necesario realizar algunas maniobras tendientes a estabilizar su nueva condición de vida, tales como la aspiración del líquido en las vías respiratorias, estimular la respiración, mantener la temperatura, etcétera. Además, es muy importante realizarle la prueba de Apgar, para valorar su capacidad de adaptación al medio externo, la prueba de Silverman-Anderson, que valora el esfuerzo respiratorio, y la escala de Capurro, para calcular la edad gestacional real que alcanzó durante su vida intrauterina.

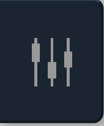
Cuando nace el bebé, y una vez que ha recibido la atención neonatal inmediata que consiste en el corte del cordón umbilical, la aspiración del líquido amniótico de sus vías respiratorias y la estimulación espontánea de su respiración, se debe proceder a evitar la pérdida de calor del recién nacido, proporcionando una fuente de calor como la cuna radiante y secando vigorosamente al bebé para estimular los movimientos ventilatorios y el llanto, asegurando así la entrada y salida de aire adecuados. En este momento se deberá realizar la prueba de Apgar y la de Silverman-Anderson, y a los 5 min de su nacimiento se le volverán a realizar.

Prueba de Apgar

La prueba de Apgar evalúa la capacidad de adaptación al medio ambiente externo. Valora cinco parámetros: frecuencia cardíaca fetal, esfuerzo respiratorio, coloración de la piel, tono muscular y respuesta a estímulo por una sonda (**Cuadro 27-2**). Se realiza a los 0 y 5 min, asignando una puntuación de cero, uno o dos puntos por cada parámetro, donde el valor dos significa la mejor condición del parámetro evaluado. Finalmente, se suman los puntos dados a cada parámetro. Una calificación de 10 es el valor máximo que se puede alcanzar, y se interpretará como una condición óptima del recién nacido; de siete puntos para arriba ya se considera un buen pronóstico. Habitualmente, la puntuación a los 5 min suele ser mejor que la alcanzada al momento del nacimiento.

Prueba de Silverman-Anderson

La prueba de Silverman-Anderson evalúa el esfuerzo respiratorio que realiza el recién nacido. Si bien tiene que existir un cierto grado de esfuerzo respiratorio del bebé que permita la adecuada ventilación de sus campos pulmonares, este no debe ser excesivo porque tendría un efecto contraproducente. Esta prueba evalúa también cinco parámetros: aleteo nasal, quejido espiratorio, tiraje intercostal, retracción del proceso xifoides y disociación toracoabdominal (**Cuadro 27-3**). Se califica con una puntuación que va de cero a dos puntos por cada parámetro, siendo un tanto subjetiva ya que el clínico determina la intensidad de los signos, asignando cero puntos a la ausencia del parámetro, un punto si está presente pero levemente, y dos puntos si la presencia es marcada. En este caso, y al contrario de la prueba de Apgar, una puntuación alta pronostica elevada morbimortalidad, y una puntuación menor de dos puntos indica cambios adaptativos favorables del bebé. Al igual que la prueba de Apgar, la prueba de Silverman-Anderson debe realizarse al momento del nacimiento y a los 5 min, y la segunda puntuación generalmente es más baja que la primera.



Cuadro 27-2. Prueba de Apgar

Parámetro	0 Puntos	1 Punto	2 Puntos
Apariencia: Coloración de la piel	Cianosis generalizada	Acrocianosis	Coloración rosada
Pulso: Frecuencia cardíaca	Sin pulso	< 100 latidos por minuto	> 100 latidos por minuto
Gesto: Respuesta a estímulos con sonda nasogástrica	Sin respuesta	Respuesta débil al paso de la sonda	Reflejo nauseoso, gesticulación y tos presente
Actividad: Tono muscular	Atonía	Hipotonía Leve flexión de extremidades	Tono adecuado Movimiento activo de extremidades
Respiración: Esfuerzo ventilatorio de campos pulmonares	Sin movimientos ventilatorios	Movimientos ventilatorios irregulares o débiles	Movimientos ventilatorios adecuados, llanto fuerte
Interpretación: Mayor o igual a 8 = buenas condiciones 5 a 7 = pueden ser necesarias algunas maniobras Menor o igual a 4 = asfixia grave, requieren maniobras de reanimación o resucitación			

En el medio hospitalario, la atención del recién nacido deberá realizarse bajo la cama de calor radiante, aspirando las secreciones de la cavidad bucal y las narinas y comprobando que no haya atresia esofágica (mediante una sonda nasogástrica) y que exista permeabilidad anal. Simultáneamente, se realiza la ligadura del cordón umbilical, revisando que este tenga dos arterias y una vena.

Por último, se realiza una exploración física exhaustiva de cabeza a pies del recién nacido, para buscar posibles alteraciones morfológicas congénitas y calcular la edad según la escala de Capurro. Además de las alteraciones morfológicas congénitas, se buscarán lesiones por traumatismo obstétrico, como el *caput succedaneum* y la fractura de clavícula, y se evaluará la presencia de displasia congénita de cadera con las maniobras de Barlow y Ortolani.

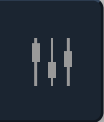
Escala de Capurro

La escala de Capurro consiste en calcular la edad gestacional en semanas del recién nacido, evaluando la adecuada formación del pabellón auricular, el tamaño de las glándulas mamarias, la formación del pezón, la textura de la piel y los pliegues plantares (**Cuadro 27-4**). Se asigna una puntuación por cada parámetro y se suman los valores de los cinco; al total de la suma de los cinco parámetros se le suman 205 y el resultado se divide entre 7, dando una estimación de la edad del recién nacido.

En algunos casos se llegan a necesitar maniobras especiales, dependiendo de las características clínicas, ya que se requiere preparación para atender cualquier situación adversa, como un recién nacido pretérmino con síndrome de dificultad respiratoria (enfermedad por membrana hialina) o como uno

Cuadro 27-3. Prueba de Silverman-Anderson

Parámetro	0 Puntos	1 Punto	2 Puntos
Aleteo nasal	Ausente	Leve	Intenso
Quejido espiratorio	Ausente	Audible con estetoscopio	Audible a distancia
Tiraje intercostal	Ausente	Leve	Intenso
Retracción xifoidea	Ausente	Leve	Intensa
Disociación toracoabdominal	Ausente: tórax y abdomen se elevan y deprimen al mismo tiempo en los movimientos ventilatorios	Leve: retraso en la inspiración	Intensa Bamboleo
Interpretación: 1-3 = dificultad respiratoria leve 4-6 = dificultad respiratoria moderada 7-10 = dificultad respiratoria grave			



Cuadro 27-4. Escala de Capurro

Formación del pabellón auricular	**0 PUNTOS** Aplanada sin incurvación	**8 PUNTOS** Borde superior parcialmente incurvado	**16 PUNTOS** Todo el borde superior incurvado	**24 PUNTOS** Pabellón totalmente incurvado	
Tamaño de glándulas mamarias	**0 PUNTOS** No palpable	**5 PUNTOS** Palpable menor de 5 mm	**10 PUNTOS** Palpable entre 5 y 10 mm	**15 PUNTOS** Palpable mayor de 10 mm	
Formación del pezón	**0 PUNTOS** Apenas visible sin aréola	**5 PUNTOS** Diámetro menor de 7.5 mm. Aréola lisa y chata	**10 PUNTOS** Diámetro mayor de 7.5 mm. Aréola punteada, borde no levantado	**15 PUNTOS** Diámetro mayor de 7.5 mm. Aréola punteada, borde levantado	
Textura de la piel	**0 PUNTOS** Muy fina gelatinosa	**5 PUNTOS** Fina lisa	**10 PUNTOS** Más gruesa, discreta descamación superficial	**15 PUNTOS** Gruesa con grietas superficiales, descamación de manos y pies	**20 PUNTOS** Gruesa con grietas profundas apergaminadas
Pliegues plantares	**0 PUNTOS** Sin pliegues	**5 PUNTOS** Marcas mal definidas en la mitad anterior	**10 PUNTOS** Marcas bien definidas en la mitad anterior	**15 PUNTOS** Surcos en la mitad anterior	**20 PUNTOS** Surcos en toda la planta: mitad anterior y posterior

Interpretación: cálculo de edad gestacional (días) = 200 + total de puntos / 7
Posmaduro: 42 semanas o más
De término: 37-41 semanas
Prematuro leve: 35-36 semanas
Prematuro moderado: 32-34 semanas
Prematuro extremo: < 32 semanas

postérmino con aspiración de meconio. En algunos casos pueden tener que realizarse maniobras avanzadas como la ventilación pulmonar a presión positiva, la intubación orotraqueal y el uso de epinefrina. En estos casos complicados se solicitarán los estudios paraclínicos que se consideren pertinentes. Posteriormente, y de haber una buena respuesta del recién nacido, se le pondrá en contacto con su madre para comenzar la lactancia y crear un vínculo entre madre e hijo.

COMPLICACIONES DEL PERIPARTO

Pueden ocurrir eventos adversos momentos antes, durante o justo después del parto, y pueden involucrar a la madre, al producto o a ambos.

Complicaciones maternas

Hemorragia obstétrica. Se define como *hemorragia obstétrica* a la pérdida de sangre mayor de 500 mL en un parto y de 1 000 mL por cesárea. Las causas pueden dividirse en cuatro grandes grupos: por hipotonía uterina, factor placentario, lesiones del canal de parto o alteraciones de la coagulación.

- **Hipotonía uterina.** Es la primera causa de hemorragia posparto. Entre los factores de riesgo asociados están embarazo múltiple, producto macrosómico y polihidramnios. Se puede explicar por la distensión excesiva de las fibras musculares, lo que después del parto dificulta la unión de la miosina con la actina, alterando la contracción del músculo liso uterino que suele favorecer la disminución de la luz de las arterias uterinas, provocando hemostasia.
- **Factor placentario.** Puede deberse a restos placentarios en el útero después del alumbramiento o acretismo placentario; resulta más grave en caso de placenta percreta e increta, que requieren como tratamiento definitivo una histerectomía.
- **Lesiones del canal de parto.** Ocurren por desgarros del cuello uterino o del conducto vaginal cuando pasa el feto a través de este. Pueden ser de cuatro tipos; el más grave es el compromiso de la mucosa rectal. El tratamiento en este caso es la reparación del desgarro con sutura quirúrgica.
- **Alteraciones de la coagulación.** La más conocida es el síndrome de HELLP, complicación grave del trastorno hipertensivo del embarazo; una de sus características es la plaquetopenia, lo que dificulta el mecanismo de coagulación primaria. El tratamiento consiste en la expansión del volumen plasmático mediante soluciones cristaloides o transfusiones sanguíneas, además de tratar la patología de base, para evitar la disfunción orgánica múltiple. En algunos casos la hemorragia puede ocasionar el síndrome de Sheehan, alteración poco habitual que se caracteriza por hipopituitarismo secundario a necrosis de la glándula hipofisaria cuya primera manifestación es la agalactia.

Sufrimiento fetal

Lo más frecuente es la hipoxia y lo más grave es la anoxia fetal. Las causas que lo pueden producir incluyen la hipoxia materna, insuficiencia circulatoria materna, hemorragia materna obstétrica y no obstétrica, desprendimiento prematuro de placenta, compresión umbilical por prolapso y traumatismo encefálico por compresión uterina de la cabeza fetal.

Para valorar el sufrimiento fetal se utiliza el registro cardiotocográfico (**Figura 27-6**). Se realiza con dos electrodos: uno que se coloca en el fondo uterino y el otro sobre el foco fetal, monitorizando la actividad de ambos para establecer una asociación de riesgo. Algunos de los parámetros que evalúa son las contracciones uterinas, la frecuencia cardíaca fetal de base, la variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal, aceleraciones y desaceleraciones. Las desaceleraciones se refieren a la disminución de la frecuencia cardíaca fetal y pueden ser: 1) desaceleraciones tempranas, que coinciden con la contracción uterina y son completamente fisiológicas y benignas, ya que se trata de un reflejo vagal por compresión de la cabeza del producto; 2) desaceleraciones tardías, que ocurren 20-60 seg después de la contracción uterina e indican que la saturación de oxigeno fetal no es óptima y aumenta el riesgo de sufrimiento fetal agudo; y 3) desaceleraciones variables, que no tienen una relación específica con la contracción materna; sin embargo, demuestran sufrimiento fetal agudo por compresión de las arterias uterinas e hipoxia fetal.

Traumatismo obstétrico

Se refiere a las lesiones que pudiera experimentar el neonato al pasar por el canal de parto causadas por las estructuras maternas. Las lesiones más frecuentes en el cráneo son el *caput succedaneum* y el cefalohematoma, lesiones del plexo braquial por distocia de hombros o presentación compuesta, fractura clavicular, etcétera. Se describen a continuación las más frecuentes:

Caput succedaneum. Es una colección serosanguinolenta entre la piel y el cráneo, que generalmente no respeta las suturas craneales y es completamente benigno (**Figura 27-7A,B**). Las causas pueden ser trabajo de parto o período de expulsión

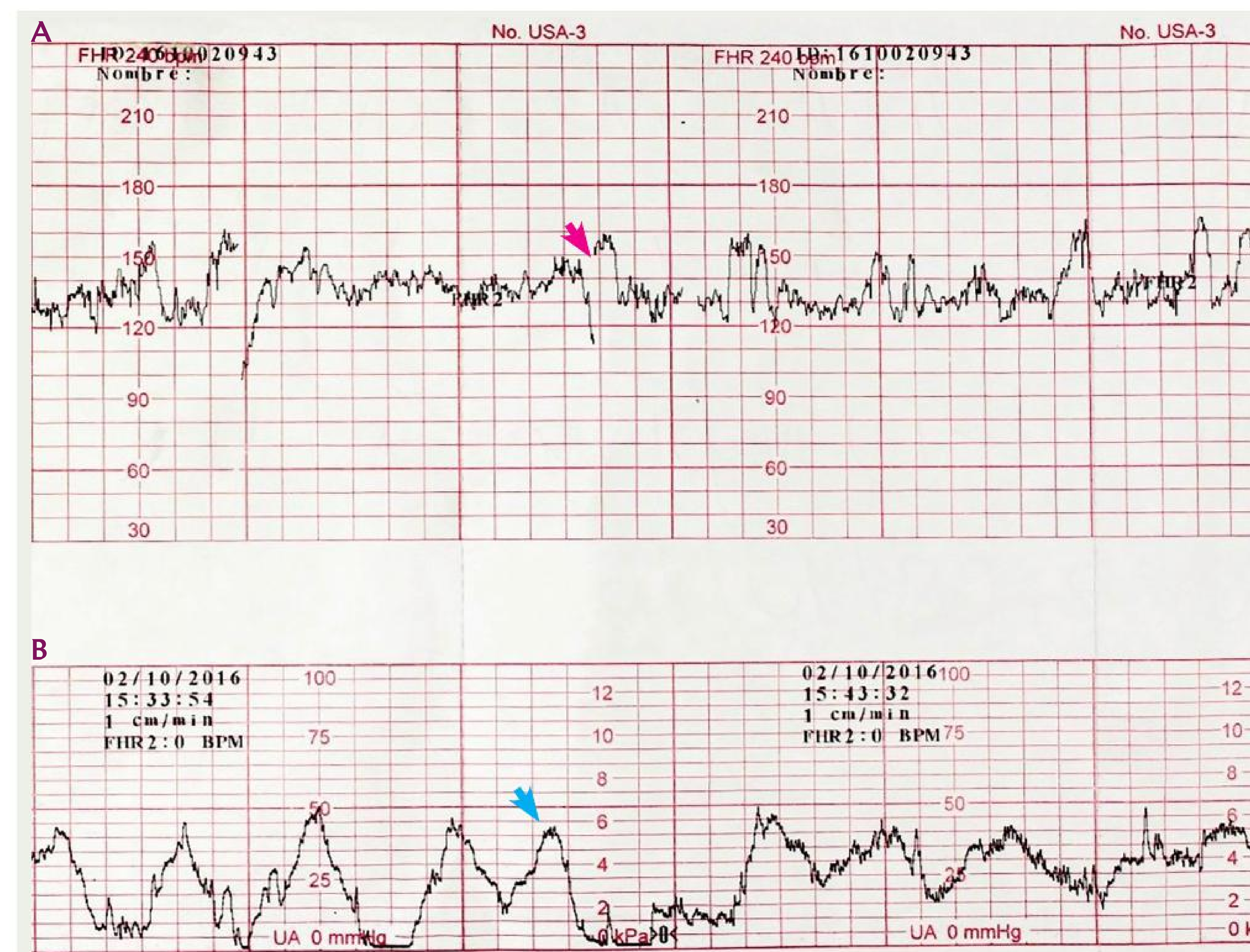


Figura 27-6. Registro cardiotocográfico donde se muestra un fragmento de un registro normal de trabajo de parto. **A.** Actividad cardíaca fetal. La *línea punteada* indica la línea basal de la frecuencia cardíaca fetal, que en este caso es de 130, y que normalmente oscila entre 120 y 160. La *flecha roja* indica una aceleración de la frecuencia cardíaca fetal. **B.** Actividad contráctil del útero. La *flecha azul* indica una contracción uterina eficiente del trabajo de parto (los autores agradecen a la Dra. Susana Haqcet Santana, del Hospital de Ginecología y Obstetricia N° 4 del IMSS, México, por facilitar este registro de una de sus pacientes)

prolongado y la desproporción cefalopélvica. No necesita tratamiento específico y desaparece a los pocos días.

Cefalohematoma. Es una colección de sangre por hemorragia del tejido subperióstico, que normalmente respeta las suturas y tiene una localización específica más frecuente en la región parietal (**Figura 27-7C,D**). Habitualmente no necesita ser drenado y se reabsorbe, pero en caso de ser extenso puede ocasionar ictericia leve.

Lesiones del plexo braquial. Entre estas tenemos la lesión de Erb-Duchenne, que afecta al plexo braquial superior, de C5 a C6; el bebé adopta una posición característica, en "mano de mesero" (codo extendido en aducción y rotación interna y antebrazo en pronación con la muñeca flexionada), y en el 5% de los casos puede existir parálisis diafragmática que compromete la ventilación; el reflejo de Moro está ausente pero el de prensión conservado. La lesión de Klumpke es una lesión de plexo braquial inferior, de C8 a T1; el bebé presenta una característica mano en garra; esta lesión además provoca síndrome de Horner (ptosis, miosis y anhidrosis) y afecta el reflejo de prensión. El tratamiento consiste en inmovilización de la extremidad para disminuir la inflamación nerviosa, con resultados en 2 semanas. Es de mejor pronóstico el Erb-Duchenne.

Fractura de clavícula. La fractura de clavícula puede ser accidental o utilizarse como maniobra para liberar el nacimiento de hombros. Al hacer la exploración física del recién nacido, se puede encontrar el signo de la tecla y, en los casos más graves, lesión del plexo braquial. Se recomienda inmovilización del brazo con reducción de fractura cerrada.

Distocia

La Norma Oficial Mexicana 007 define a la *distocia* como la anormalidad en el mecanismo del parto que interviene en la evolución

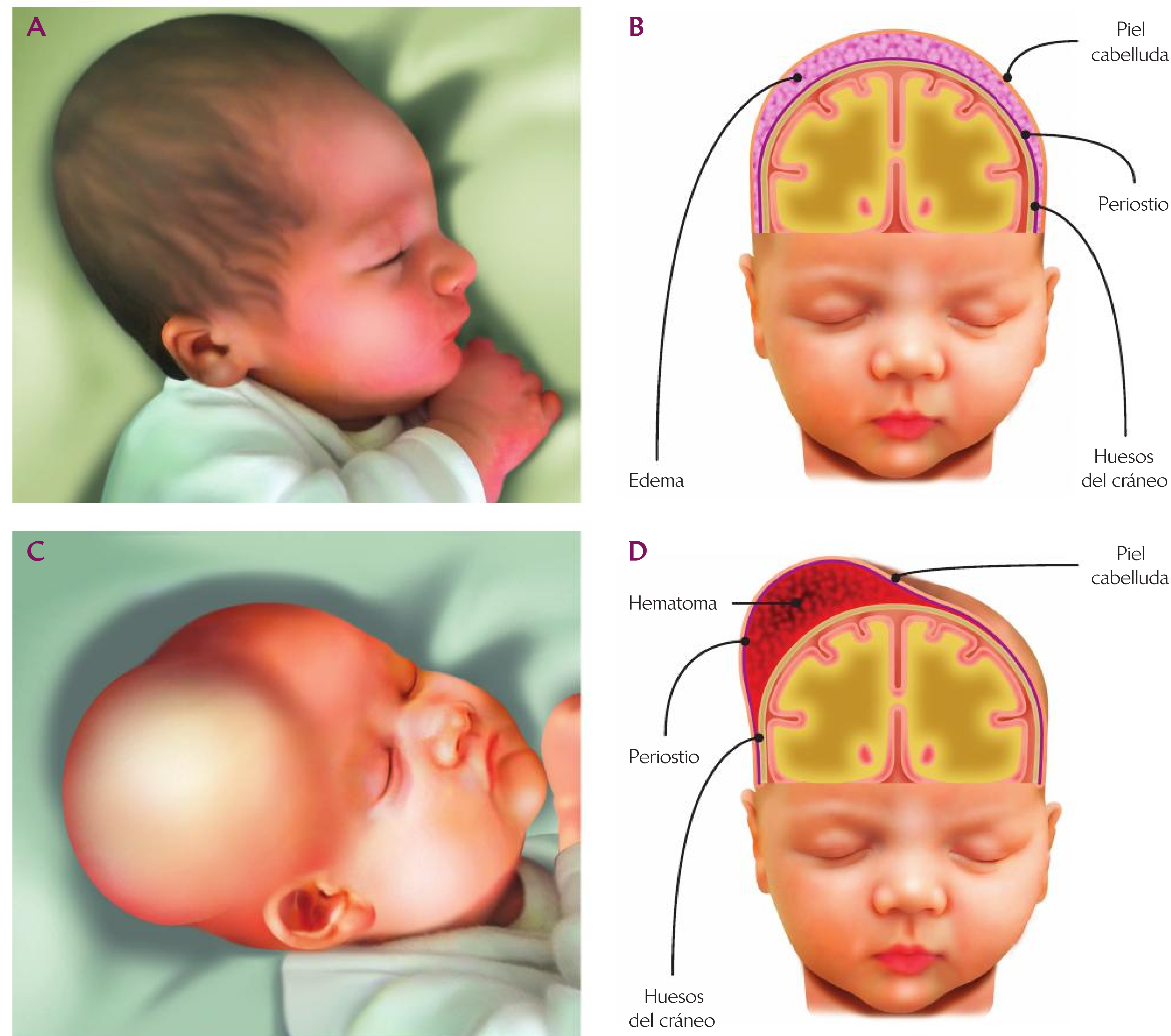
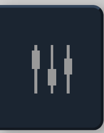


Figura 27-7. Esquemas de algunos tipos de lesión que puede sufrir el feto durante el trabajo de parto. **A,B.** *Caput succedaneum*. Obsérvese en "A" la deformidad cefálica que produce el edema, y en "B", la localización del edema que está entre la piel cabelluda y el periostio. **C,D.** Cefalohematoma. Nótese en "C" la deformidad localizada que produce el hematoma, generalmente respetando las suturas craneales, y en "D" la localización del hematoma entre el periostio y la lámina de los huesos del cráneo



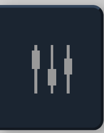
fisiológica del mismo. Hay diferentes tipos dependiendo del factor que lo cause y se pueden dividir en distocias dinámicas y distocias mecánicas.

Las distocias ***dinámicas*** se refieren a las alteraciones en la contractilidad uterina, ya sea en frecuencia, intensidad, duración o tono. Pueden ser hipertónicas, hipotónicas, hiperdinámicas (frecuencia aumentada), hipodinámicas (frecuencia baja) o disdinámicas cuando son arrítmicas.

Las distocias mecánicas pueden ser por alteraciones en el conducto óseo, como el tamaño o la forma de la pelvis materna, por alteraciones de tejidos blandos, como las del cuello uterino, vulvares y vaginales, y distocias fetales, como presentación anómala (podálica), por situación anormal (tranversa u oblicua), posición anómala o por deflexión de la cabeza fetal (presentación de cara), distocia de hombros, macrosomía fetal y distocias de los anexos ovulares como circular de cordón o alteraciones de placenta (placenta previa). El tratamiento es diferente para cada una de las causas; en algunas ocasiones no es posible la resolución por parto vaginal, por lo que se recurre a la cesárea.

RESUMEN

- El diagnóstico de embarazo se hace mediante la historia clínica, la detección de la hormona gonadotropina coriónica humana en sangre o en orina y con ecografía. Es importante identificar todos los factores de riesgo durante el embarazo y adoptar medidas de prevención como administración de ácido fólico y vacuna contra el tétanos, así como identificar el tipo de sangre.
- El *parto* es el conjunto de fenómenos que permiten la expulsión del producto y sus anexos. Se clasifica en base a su duración, vía de salida y función.
- El trabajo de parto se divide en períodos y el primer período en fases, que van desde la dilatación completa del cuello uterino hasta el alumbramiento.
- La *estática fetal* se refiere a la relación espacial entre el feto y la madre; se valoran la presentación, la situación, la posición y la actitud.
- El mecanismo del trabajo de parto son los movimientos que realiza el feto para nacer a través del canal de parto; consta de encajamiento, descenso y flexión, rotación interna, extensión, rotación externa y expulsión.
- La atención de parto se encarga de procurar el bienestar materno y fetal y asistir al nacimiento mediante procedimientos no invasivos, en el caso de los partos eutócicos, e invasivos, en el caso de los partos distócicos, como la cesárea.
- La atención del recién nacido comprende las maniobras de reanimación iniciales, donde se valora el bienestar del recién nacido mediante la prueba de Apgar y la de Silverman-Anderson, y se calcula la edad gestacional por Capurro. En casos especiales serán necesarias medidas avanzadas de reanimación, como la intubación y el uso de epinefrina.
- Las complicaciones del periparto pueden afectar a: 1) la madre, como es el caso de la hemorragia obstétrica, cuya causa más frecuente es la atonía uterina, 2) el feto, como en el sufrimiento fetal y el traumatismo obstétrico, que incluye lesiones del plexo braquial, y 3) las distocias en donde se involucran ambos.



AUTOEVALUACIÓN

Visita el sitio web complementario para resolver las siguientes preguntas:

( ) **1.** Una característica de la mujer embarazada es que incrementa su peso durante el embarazo. Cuando la mujer llega al final del embarazo, ¿idealmente cuántos kilogramos de peso debió aumentar en relación con el peso que tenía antes de embarazarse?
a. Menos de 4 kg
b. De 4 a 8 kg
c. De 8 a 12 kg
d. Más de 12 kg

( ) **2.** ¿Qué hormona se utiliza para hacer el diagnóstico precoz de embarazo?
a. Hormona foliculoestimulante
b. Prolactina
c. ACTH
d. Gonadotropina coriónica humana

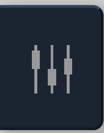
( ) **3.** Utilizando ecografía, ¿qué criterio podría hacer sospechar la presencia de un feto con monosomía 45X?
a. Translucencia nucal mayor de 4 mm
b. Elevación de la gonadotropina coriónica humana
c. Presencia de raquisquisis
d. Detección de alfafetoproteína

( ) **4.** De acuerdo con la regla de Naegele, si una mujer embarazada tuvo su última menstruación el 27 de agosto de 2020, ¿cuándo será su fecha probable del parto?
a. 27 de mayo de 2021
b. 3 de junio de 2021
c. 10 de junio de 2021
d. 17 de junio de 2021

( ) **5.** Con respecto a la estática fetal, se denomina “posición” a la:
a. Relación de las partes fetales entre sí
b. Relación del eje longitudinal del feto con el eje longitudinal de la madre
c. Ubicación del dorso del producto respecto al lado derecho o izquierdo de la madre
d. Parte del feto que se avoca al estrecho superior de la pelvis

VISITA EL SITIO WEB Y ENCONTRARÁS:

- Figuras
- Enlaces de interés
- Lecturas recomendadas



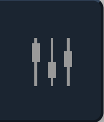


Índice alfabético

NOTA: Los números con "*f*" y "*c*" hacen referencia a las páginas con figuras y cuadros.

A

Abdomen, defectos de cierre del, 320*f*
en ciruela pasa, síndrome de, 285
Aborto espontáneo, 209
fisiopatología del, 136-137
temprano, 96-98
Acalasia, 312
Acido araquidónico, 19
Acondroplasia, 274-275, 276*f*, 301, 302*f*
Acrosina, no cimógena, 74*c*
unida a inhibidor, 74*c*
Adenohipofisis, 41, 41*f*
Agenesia, 196
del cuerpo calloso, 196, 466
o hipoplasia de la nariz, 342*c*
pulmonar, 196, 340
renal, 196, 415, 417-418
traqueal, 342*c*
uterovaginal (síndrome de Rokitansky), 433
Agnatia (otocefalia), 254
Alantoides, 156*f*, 161
Albinismo, 500
Almohadillas, del canal atrioventricular, 371
dorsoinferior, 373
endocárdicas, 370
laterales derecha e izquierda, 373
ventrosuperior, 373
Amelia-meromelia, 300
Amnioblastos, 92, 93, 156
Anencefalia, 109, 159, 197
Angiogénesis, 415
Aneuploidías, 29
Anexos embrionarios: ecología fetal, 155-177
alantoides, 156*f*, 161
alteraciones de la placenta, 170-172
acreta, increta y percreta, 170, 171*f*
enfermedad trofoblastica gestacional, 171-172, 171*f*
previa, 170, 170*f*
amnios, 156-157
y líquido amniótico, 157
alteraciones del, 157-160
oligohidramnios, 159, 159*f*
polihidramnios, 159
rotura prematura de membranas, 159-160
síndrome de bridas amnióticas o secuencia de la rotura del amnios, 157-159
cantidad de, 157
composición, 157
importancia, 157
origen de, 157
cordón umbilical, 172
alteraciones, 172-174, 173*f*
arteria umbilical única, 172-173, 173*f*
circular del cordón, 173, 174*f*
cordón corto, 173, 173*f*
cordón largo, 173, 173*f*
nudos del cordón, 173
prolapso del cordón, 174
corion, 161-164
vellosidades, primarias, 162-163, 162*f*
secundarias, 162*f*, 163
terciarias, 162*f*, 163
divertículo ileal o de Meckel, 161, 161*f*
placenta, 165-170
circulación, 166-167, 169*f*
fetal, 1676-167, 167-168*f*
materna, 168, 168*f*
decidua, 165
desarrollo y estructura de la, 166, 167-168
placa citotrofoblástica, 166, 167*f*
placa coriónica, 166, 167*f*
tabiques placentarios, 166, 167*f*
vellosidades coriónicas, 166, 167*f*
esquema de la, 167*c*
funciones, 168
implantacion de la placenta, 170



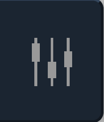
membrana, 168
saco vitelino, 160-161, 160-161*f*
Anomalía(s), de la pleura, 342
facioconotruncal, 62
o variantes anatómicas en la lobulación del pulmón, 340, 342*f*
pulmonares, bloque pulmonar de fetos con, 342*f*
Antibióticos, 208
Anticoagulantes dicumarínicos, 208
Anticonvulsivos, 209
Antieméticos, 209
Antineoplásicos, 209
Antitiroideos, 209
Apgar, prueba de, 527, 528*c*
Aplasia, 196
Arnold-Chiari, secuencia de, 464
Arterias, endometriales, 168*f*
mesentérica superior, 318*f*
umbilicales, 168*f*
y venas renales accesorias, 418
Asa de Henle, 414*f*
Astenozoospermia, 42
Atresia, bronquial, 342*c*
de las coanas, 342*c*
de vías biliares, 325-326
duodenal, 316, 317*f*
esofágica, 310, 312*f*
Atrios y las uniones venoatriales, desarrollo de los, 361-365
primitivo, 362
seno venoso, 362
vena pulmonar primitiva, 365, 365*f*
Atrofia, 196
Azoospermia, 42

B

Bazo, 327-328, 329*f*
Bebé, arlequín, 499
colodión, 499
Blastocele, 64*f*, 92, 93*f*
Blastocisto, formación del, 83, 85*f*
tardío, 93*f*
Bolsas faríngeas, 236, 239
Braquicefalia, 29*c*
Bridas amnióticas, fetos humanos con alteraciones por, 158*f*
Broncomalacia, 342*c*
Bronquiolo terminal, 340*f*, 342

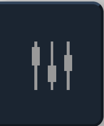
C

Cápsula de Bowman, 414*f*
Capurro, escala de, 527-528, 529*c*
Cara y cuello, desarrollo de, 235-262, 245-246*f*
alteraciones faciales, 250-254
agnatia (otocefalia), 254, 255*f*
alteraciones linguales, 254
displasia frontonasal, 254
fisuras faciales, 251, 252*f*
hendidura facial lateral (macrostomia), 252
hendidura facial oblicua, 252
holoprosencefalia, 252, 254*f*
labio hendido, 251, 253*f*
labio y paladar hendido, 251-252, 253*f*, 261
micrognatia, 254
paladar hendido, 251-252
aparato faríngeo, 236-245, 236*f*
arcos faríngeos, 236-239, 237-238*f*
derivados musculares, 239
derivados óseos y cartilaginosos, 238
derivados vasculares (arcos aórticos), 237-238
nervios de los arcos faríngeos, 239
bolsas faríngeas, 236, 239
membranas faríngeas, 239-240
surcos faríngeos, 236, 239
derivados, musculares, 239
óseos y cartilaginosos, 238-239, 239*f*
vasculares (arcos aórticos), 237-238, 238*f*, 240*f*
desarrollo de las glándulas salivales, 248-249
mayores, 249
menores, 249
formación de la cara, 240-245, 245-246*f*, 247
cavidad bucal, 247-248
formación de la lengua, 247-248, 248*f*
nariz y cavidad nasal, 242*f*, 245-247
formación del paladar, 249-250, 250*f*
glándulas del cuello, 254-257
alteraciones congénitas de las, 257
hipotiroidismo congénito, 257-259
quistes o senos del conducto tirogloso, 259
tejido ectópico, de las glándulas paratiroides, 259
del timo, 259
síndrome de microdeleción 22q11.2, 259
tiroideo o tiroides accesoria, 259
paratiroides y timo, 257, 258*f*
tiroides, 255-257, 256*f*
nervios de los arcos faríngeos, 239



Carbonato de litio, 209
Carcinoma de células basales, 13
Cardiopatías congénitas, 352-407
alteraciones de los arcos aórticos, 393-394
coartación aortica, 394, 395*f*
persistencia del conducto arterioso, 393-394, 395*f*
circulacion fetoplacentaria, 397-400, 398*f*
cambios circulatorios al nacimiento, 401
cortocircuitos de la circulación fetoplacentaria, 400
comunicación, interatrial, 368
interventricular, 381-383
conexión venosa pulmonar anómala, 366-368
tabicación atrial, 366-368
deficiencia de ácido fólico, 352
desarrollo de los atrios y las uniones venoatriales, 361-365
primitivo, 362
seno venoso, 362
vena pulmonar primitiva, 365, 365*f*
desarrollo del corazón embrionario, 353
cavidades cardíacas primitivas, 359-360
esbozos septales y valvulares, 358-359, 359*f*
estirpes o linajes celulares del corazón, 360-361
células, de la herradura cardiogénica, 360
de las crestas neurales craneales, 361
del mesénquima perifaríngeo, 360
del órgano proepicárdico, 361, 396*f*
flexión del tubo cardiaco primitivo, 355-358
formación del tubo cardiaco primitivo, 353-355, 357*f*
gelatina cardíaca, 361
desarrollo del sistema vascular esencial, 401-404
sistemas arteriales extraembrionarios e intraembrionarios, 401
arterias umbilicales, 401-402
arcos aórticos y aortas dorsales, 401-402
arterias vitelinas, 401
sistemas venosos extraembrionarios e intraembrionarios, 402-404
subcardinal, 404
supracardinal, 404
venas, cardinales, 402-404
umbilicales, 402
vitelinas, 402
etapa precardiogénica, 352-353
áreas cardíacas, 353
campo cardiogénico, 353
primer, 353
segundo, 353
herradura cardiogénica, 353
membrana bucofaríngea, 353*f*
tabique transverso, 353, 354*f*
ingesta de litio, 352
segmento arterial, 389-393, 392*f*
arcos aórticos, 389-390
saco aortopulmonar, 389
segmento ventricular, 376
porción, de entrada ventricular, 377
de salida o infundíbulo, 378-379
trabeculada, 376-377
tabicación ventricular, 379-381
subsistemas del corazón, 394-396
sistema coronario, 394-395
sistema de conducción, 394, 396-397
troncoconales, 384-389
tetralogía de Fallot, 384-285, 387*f*, 388*f*
transposición completa de las grandes arterias, 386-387, 389*f*
tronco arterioso común persistente, 388-389, 391*f*
unión atrioventricular, 369-374
canal atrioventricular(es), 369-373, 370*f*
defectos del canal atrioventricular, 374-376
atresia tricuspidea, 374
común completo, 376
valvas atrioventriculares, 373-374
union ventriculoarterial, 383-384
tronco arterioso, 383-384
válvulas semilunares aortica y pulmonar, 384
virus de la rubéola, 352
Cataratas congénitas, 484
Cavidad, amniótica, 94, 94*f*, 164, 164*f*
coriónica, 162, 162*f*
uterina, 164, 164*f*
Cavidades corporales, desarrollo de, 219-234
alteraciones de la pared corporal, 224, 225-227*f*
ectopia cordis o ectopia cardíaca, 224, 225*f*
corazón fuera de la cavidad torácica, 225*f*
extrofia vesical, 224
gastrosquisis, 224
onfalocele, 224
cierre de la pared ventral del cuerpo, 223-224
desarrollo del diafragma, 222*f*, 227, 229*f*
cambio postural e inervación, 230
mapa conceptual del, 230*f*
membranas pleuroperitoneales, 227
mesenterio dorsal del esófago (mesoesófago), 227
músculo de la pared corporal lateral, 227
septo o tabique transverso, 227
división del celoma intraembrionario, 226-227

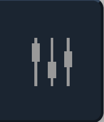
membranas pleuropericárdicas y pleuroperitoneales, 226-227, 227-229*f*
formación del celoma intraembrionario, 220-222, 220-222*f*
cavidad corporal primitiva, 220-221, 223*f*
hoja esplácnica, 221
hoja somática, 221
mesenterios, 221, 222*f*
hernia diafragmática congénita, 230
anterior o de Morgagni, 231-232
hiatal, 232
posterolateral o de Bochdalek, 230, 231*f*
Celoma, extraembrionario, formación del, 94*f*
intraembrionario, 119*f*, 122-123*f*
división del, 226
formación del, 220-222, 220-222*f*
cavidad corporal primitiva, 220-221, 223*f*
mesenterios, 221, 222*f*
Célula(s), Clara o epiteliales secretoras bronquiolares, 343
epiblasto, 104, 105*f*
espermatogénicas, 36*f*, 36-39, 38*f*
germinales primordiales, 34-35, 34*f*
haploides, 29
Hofbauer, 166
inductora, 18*f*
intersticiales peritubulares, 41
Langerhans, 500
madre, bipotenciales, 443
multipotenciales o comprometidas, 59, 85
pluripotenciales, 58, 85
totipotenciales, 58
Merkel, 500
mesodérmicas, 308
neurosecretoras de pulmón y corazón, 445*c*
parafoliculares de la tiroides, 445*c*
pulmonares, 345*c*
Schwann, 445*c*
Centrómero, 27
Ciclo celular, 24-29
interfase del, fase G1. Crecimiento inicial, 24
fase G2. Crecimiento final y preparación del aparato mitótico, 24
fase S. Replicación del DNA, 24
meiosis, 26*f*, 27-29
células de la línea germinal, 27
cromosomas, 27
errores en la, 29
alteraciones, numéricas, poliploidías, 29
producidas por aneuploidías, 29, 29*c*
monosomía, 29, 29*c*
trisomía, 29, 29*c*
I: división reduccional, 28
anafase I, 28
metafase I, 28
profase I, 28
cigoteno, 28
diacinesis, 28
diploteno, 28
leptoteno, 28
paquiteno, 28
telofase I, 28
II: "ecuacional", 28
anafase II, 28
metafase II, 28
profase II, 28
telofase II, 29
mitosis, 25-27, 26*f*
anafase, 27
huso mitótico, 27, 27*f*
metafase, 27
profase, 26
telofase, 27
y meiosis, fases de los tipos de división, 26*f*
regulación del, 24, 25*f*
complejos CDK-ciclina, 24
puntos de control, 24-25, 25*f*
Ciclopía, 196
Cigoto, 76-77, 84
formación del, e inicio de su primera división mitótica, 76*f*
transferencia intratubaria de (ZIFT, *zygote intrafallopian transfer*), 76
transporte del, 75
Cinasa Hippo, vía de señalización dependiente de la, 17-18
Citomegalovirus, 209
Citotrofoblasto, 162, 162*f*
Cloaca, 321-322
Cloroquina, 209
Condrocráneo, 267
Conducto(s), anal, 322, 322*f*
auditivo externo, 484*f*
semicirculares, 484*f*
vitelino, 316-317
Cordón umbilical, 119*f*, 121
Corion, 161
Coriza, 209
Córnea, 444, 445*c*
Corticotropina coriónica, 170
Cráneo, 264*f*, 267, 267*f*



neurocráneo, 267, 267*f*, 268*c*
suturas y fontanelas, 267, 268*f*
origen de los diferentes huesos, 268*c*
viscerocráneo, 269
huesos de un feto de término, 269*f*
Craneofaringioma, 464
Craneosinostosis, 272, 273*f*
Craneosquisis, 272, 273*f*
Crecimiento intrauterino, retraso del, 147
Cresta ectodérmica apical, 293, 293-294*f*
Cresta neural, 443-446, 443*f*. *Véase* Sistema nervioso
circunfaríngea, 445
craneal, 444, 445*f*
troncal, 445-446, 445*f*
Criptorquidia, 197, 426
Cuerpo carotideo, 445*c*

D

Decidua, 165
basal, 164, 164*f*, 166
capsular, 164, 164*f*, 166
Dedos de la mano, inicio de la liberación de los, 297*f*
Dens in dente, 511
Dermatoglifos, 500
Dermis, 445*c*, 501
Desarrollo embrionario; presomítico: la primera semana, 81-89
alteraciones de la segmentación, 86
edad gestacional, 82
estadios u horizontes, 82
formacion del blastocisto, 83, 85*f*
tardío, 85-86*f*
temprano, 185-86*f*
potencialidad celular. Impronta genómica, 85-86
segmentacion del cigoto, 82-83
primeros blastómeros. Etapa de mórula, 83, 84*f*
proceso de, 83, 84*f*
transporte del embrión durante la primera semana, 84-86*f*, 85
Desarrollo embrionario presomítico: la segunda semana, 91-101
blastulación. Disco embrionario bilaminar, 92, 93*f*
amnioblastos, 92, 93*f*
blastocele o cavidad exocelómica, 92, 93*f*
endodermo extraembrionario, 92, 93*f*
epiblasto y el hipoblasto, 92, 93*f*
mesodermo extraembrionario esplácnico, 92, 94*f*
saco vitelino primario, 92, 93*f*
implantacion, 92-96
alteraciones, 96-99
aborto espontáneo temprano, 96-98
ectópica, extrauterina, 98
intrauterina, 98
placenta acreta o adherida, 98-99
baja de la placenta o placenta previa, 98, 98*f*
del blastocisto al endometrio, 97*f*
reacción decidual, 95-96
sitios de, ectópica, 98*f*
Desarrollo embrionario presomítico: la tercera semana, 103-116
defectos del tubo neural, 109
gastrulación, 104-106
línea primitiva, 104-105, 105*f*
células del epiblasto, 104, 105*f*
regresión de la, 106
movimiento celular durante, 105-106
regulación molecular, 104*c*
inicio del desarrollo del sistema circulatorio, 112-114
células sanguíneas, 113
hematopoyesis en la médula ósea, 113
islotes sanguíneos, 113*f*
del corazón, 114
vasos sanguíneos, 112
angiogénesis, 112, 113*f*
maduración, 112
remodelación, 112
vasculogénesis, 112, 112*f*
neurulación, esquema que representa los procesos de, 110*f*
formación de, cresta neural, 108, 110*f*
placa neural, 108, 110*f*
tubo neural, 108-110, 110*f*
segmentación y delaminación del mesodermo, 109, 110*f*
axial, 110, 110*f*
intermedio, 110*f*, 111
lateral, 110*f*, 111-112
paraaxial, 110, 110*f*
teratoma sacrococcígeo, 106-107
desarrollo de las capas germinativas, 106, 108*c*
feto con, 107*f*
notocorda, 107
esquema que representa el desarrollo, 109*f*
Desarrollo embrionario somítico, 117-134
aborto, 118
espontaneo, 118
temprano, 96-98
inducido, 118
estimación de la edad morfológica, 130-131, 130*f*
morfología del embrión, 121-130
semana 3, 121, 124*f*

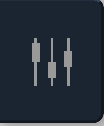


semana 4, 122*f*, 124, 125-126*f*
semana 5, 124, 126*f*
semana 6, 127, 127*f*
semana 7, 127-128, 128-129*f*
semana 8, 128-130, 129-130*f*
plegamiento o tubulación del embrión, 118-121
cefálico y caudal, 118-119
lateral, 121
Desarrollo fetal: de la novena semana al nacimiento, 135-153
cálculo de la fecha probable de nacimiento, 147
características morfológicas, 137-146
feto *in utero* y aún vivo, para determinar la edad, 137
manos de fetos humanos de diferentes edades, 142
semana 9, 138, 139*f*
semanas 10 a 13, 139, 139-140*f*, 143*f*
semanas 14 a 16, 139-141, 140-141*f*, 143*f*
semanas 17 a 20, 141, 142*f*, 143*f*, 145-146*f*
semanas 21 a 25, 141, 147*f*, 147*f*
semanas 26 a 30, 143, 148*f*
semanas 31 a 38, 143
somatometría externa fetal de la semana 9 a la 20 de gestación, 138, 138*c*
embarazo prolongado o posmaduro, 147-148
fisiopatología del aborto espontaneo, 136-137
completo, 137
diferido, 137
incompleto, 137
séptico, 137
nacimiento prematuro(s), 146-147
bajo peso al nacer, 147
o pretermino, 147
retraso del crecimiento intrauterino, 147
pérdida tardía del embarazo, 136
Desarrollo, procesos básicos del,
afinidad celular diferencial, 63-64
tipos de cadherinas, 64
E, 64
N, 64
P, 64
alteraciones en la migración celular, 62-63
cambios en la forma celular, 59-60
crecimiento, 58
alométrico, 58
cambios en el tamaño, la forma y las proporciones del embrión, 58, 59*f*
diferenciación celular, 58-59, 59*f*
células madre, 58
multipotenciales o comprometidas, 59
pluripotenciales, 58
totipotenciales, 58
especificación de la diferenciación, 58
mapa conceptual de la, 59*f*
movimiento celular durante el, 60-62
migración celular en grupo, 60
migración celular individual, 61-62
dirección de la, 62
afinidad diferencial por el sustrato, 62, 63*f*
galvanotaxis, 62, 63*f*
guía por contacto, 62, 63*f*
inhibición por contacto, 62, 63*f*
quimiotaxis, 62, 63*f*
locomoción celular, 61-62
adhesión, 61, 62*f*
polarización, 61, 62*f*
protrusión, 61, 62*f*
retracción del borde posterior, 61-62
movimientos morfogenéticos, 62
cavitación, 62, 64*f*
convergencia, 62, 64*f*
delaminación, 62, 64*f*
divergencia, 62, 64*f*
evaginación, 62, 64*f*
invaginación, 62, 64*f*
muerte celular programada, 60, 60*f*
apoptosis, 60, 60*f*
autofagia, 60, 60*f*
Diabetes mellitus, 159, 209
Diafragma, desarrollo del, 227
formación del, 229*f*
mapa conceptual del desarrollo del, 230*f*
Diente(s), cónicos, 511
de Hutchinson, 511
desarrollo del, 509
formación del, 508*f*
incisivo, esquema del desarrollo de un, 510*f*
MicroRNA en la formación de los, 512
morfología de los, 507*f*
origen y desarrollo del, 508*f*
regulación molecular del desarrollo del, 512
Dilatación traqueal, 342*c*
Disgenesia, gonadal, 197
renal, 416
Displasia, esquelética, 197*f*
frontonasal, 254, 447
tanatofórica, 302, 302*f*
Distocia, 531-532
dinámicas, 532
mecánicas, 532

Distrobrevina, 286*f*
Distrofina, modelo estructural de la, 286*f*
Distroglucano, a, 286*f*
b, 286*f*
Divertículo, ileal o de Meckel, 161, 161*f*, 197
laringotraqueal, 308, 310*f*
Duodeno, 315
desarrollo del, 317*f*
obstrucciones del, 316-319
atresia duodenal, 316, 317*f*
colon ascendente, ciego y apéndice vermiforme, 318-319, 319*f*
estenosis duodenal, 316, 317*f*
yeyuno e ileon, 309*f*, 311*f*, 316
Duplicación esofágica, 311

E

Eclosión del blastocisto, 93, 96*f*, 98
Ectopia cordis, 197
Ectrodactilia, 300
Edad gestacional, 82
Embarazo, atención del recién nacido, 527
escala de Capurro, 527-528, 529*c*
prueba de Apgar, 527, 528*c*
prueba de Silverman-Anderson, 527, 528*c*
complicaciones del periparto, 529-532
distocia, 531-532
maternas, 529
hemorragia obstétrica, 529
alteraciones de la coagulación, 529
factor placentario, 529
hipotonía uterina, 529
lesiones del canal de parto, 529
sufrimiento fetal, 530, 530*f*
traumatismo obstétrico, 530-531, 531*f*
control del, 518-527
consultas posteriores, 518
fecha probable de parto, 519
marcadores biológicos y ecográficos, 518
primer trimestre, 518
biológicos, 518-519
ecográfico, 519
segundo trimestre, 519
biológicos, 519
primera consulta, 518
diagnóstico de, 516
estudios paraclínicos, 517
ecografía, 517-518
gonadotropina coriónica humana, 517
síntomas, 516
gastrointestinales, 516
percepción de movimientos fetales, 516
urinarios, 516
signos, 516-517
aumento de peso, 517
ausencia de menstruación, 516
cambios, cutáneos, 517
en el metabolismo, 517
en las mamas, 516
crecimiento del útero y cambios en el cuello uterino, 516
elevación de la temperatura basal, 517
sistema circulatorio, 517
parto, 519-527
atención de, 526
episiorrafia, 526
episiotomía, 526
maniobra de Brant-Andrews, 521*f*, 526
maniobra de Ritgen, 525*f*, 526
nacimiento, 526
revisión de la cavidad uterina, 526
clasificación, 519
edad gestacional, 519
forma de resolución, 520
función, 519
vía de nacimiento, 519-520
definición, 519
estática fetal, 522
fisiología de la contracción, 520
mecanismo del trabajo, 522-524, 525*f*
operación cesárea, 526-527
indicaciones, 527*c*
períodos y fases del trabajo, 520-522
Embarazo múltiple, 179-191
gemelar, dicigótico, 180, 180-182*f*
producidos por superfetación, 188*f*
monocigótico, 180-181, 183-186*f*
con separación incompleta, 186-187
gemelos unidos o siameses, 187, 187*f*, 188*c*
craneópagos, 187, 188c
isquiópagos, 187, 188c
picópagos, 187, 188c
toracópagos, 187, 188c
otras formas de, 187-188
superfecundación, 188

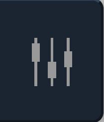


superfetación o multifetación, 188, 188*f*
triple, cuadruple y demas, 188
Embrioblasto, 58, 64*f*
Embriología comparada: desarrollo del ovario en el embrión de pollo, 433
Embrión, cambios en el tamaño, la forma y las proporciones del, 58, 59*f*
estimación de la edad morfológica del, 130-131, 130*f*
humano del estadio 23 dentro de su saco amniótico, 157*f*
plegamiento o tubulación del, 118-121
sección transversal del, 270*f*
Encefalocele (craneosquisis), 109, 464, 465*f*
Endodermo extraembrionario, 92, 93-94*f*
Enfermedad, de Hirschsprung, 323, 446
por membrana hialina, 345-346, 345*f*
deficiencia de la proteína B del factor surfactante pulmonar, 345-346
diabetes materna en, 345
diagnóstico de la, por radiografía de tórax, 346
fotomicrografía de un caso de, 345*f*
prematurez en, 345
trofoblastica gestacional, 171-172, 171*f*
Enzima ubicuitina-ligasa 3b (b-TRCP), 18
Episiorrafia, 526
Episiotomía, 526
Eritrodermia ictiosiforme congénita ampular, 500
Esfenoides, 267
cartílagos en la formación del, 267*f*
Esmalte, alteraciones de la estructura del, 511
Esófago, alteraciones del, 310-315. *Véase también* Sistema digestivo, desarrollo del
acalasia, 312
atresia esofágica, 310, 312*f*
duplicación esofágica, 311
esófago corto, 311
estenosis esofágica congénita, 310-311
estómago, 312-313, 314-315*f*
formación del, 310*f*
Espermatogénesis, 53
Espina bífida (raquisquisis), 109, 196, 462-464, 464*f*, 274
Esqueleto axial, 267-275
alteraciones del, 271-275
acondroplasia, 274-275, 276*f*
craneosinostosis, 272, 273*f*
craneosquisis, 272, 273*f*
espina bifida, 274, 275*f*
hemivértebra, 274, 274*f*
hiperpituitarismo congénito, 274
macrocefalia, 271
microcefalia, 271, 273*f*
pectus excavatum, 274
síndrome de Klippel-Feil (brevicolis), 274
apendicular, 275-277, 267*f*
articulaciones, 277, 277*f*
huesos, 275-276, 276*f*
columna vertebral, 269-270, 270-271*f*
costillas y esternón, 270-271, 172*f*
cráneo, 264*f*, 267, 267*f*
neurocráneo, 267, 267*f*, 268*c*
suturas y fontanelas, 267, 268*f*
origen de los diferentes huesos, 268*c*
viscerocráneo, 269
huesos de un feto de término, 269*f*
de un recién nacido de término, 264*f*
desarrollo del, control molecular y, 277
de los miembros, 276*f*
segmentación del mesodermo y formación de las somitas, 264-265, 267*f*
mesodermo, intermedio, 267*f*
lateral, 267*f*
paraaxial, 265, 267*f*
Esquizencefalia, 466
Esquizoplasia, 196
Estenosis, congénita de los bronquios, 342*c*
duodenal, 316, 317*f*
esofágica congénita, 310-311
pilórica, 315, 315*f*
subglótica, 342*c*
traqueal congénita, 342*c*
Esternón hendido, 196
Estómago, 312-313, 314-315*f*
desarrollo y rotación del, 313-314*f*
rotación del, y formación del omento mayor y menor, 313
Estridor laríngeo, 342*c*
Estrógenos, 169
Etapas del desarrollo, 3-9
conceptos básicos, 5
anatomía del desarrollo, 5
dismorfología y teratología, 5
embriología, 5
terminología, 6
planos de orientación
coronal o frontal y transversal, 6
sagital, 6
situación o movimientos de estructuras,
caudal, 6, 7*f*
craneal, 6, 7*f*
dorsal o lateral, 6, 7*f*

ventral, 6, 7*f*
un vistazo histórico, 4
estadios u horizontes de Streeter, 4
Galeno y su obra Sobre la formación del feto, 4
genes Hox (*homeobox* u *homeocajas*), 5
Homunculistas, 4
Karl Ernst von Baer (1792-1876), 4, 4*f*
ley de von Baer, 5
mecánica del desarrollo (Entwicklungsmechanik), 4
Premio nobel 1935
Hans Spemann. Embriólogo alemán, 1869-1941, 4, 4*f*
Premio nobel 1995
Christiane Nüsslein-Volhard, 4*f*
Edward B. Lewis, 4*f*
Erich F. Wieschaus, 4*f*
Extrofia vesical, 418-419

F

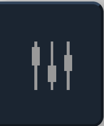
Facto(res) de crecimiento, de fibroblastos (FGF, *fibroblast growth factors*), 240
4 (FGF-4, *fibroblast growth factor* 4), 83
de transcripción, *Barx1*, 329
fork-head box O3 (FOXO3a), 53
homeobox Hoxa5, 329
Runx-2, 277
del tejido conjuntivo (CTGF, *connective tissue growth factor*), 18
fibroblástico, β (FGF-β, *fibroblast growth factor* b), 53
10 (FGF-10, *fibroblast growth factor* 10), 292
inhibitorio de la leucemia (LIF, *leukemia inhibitory factor*), 53
transformante b y proteínas morfogenéticas del hueso, 13-16, 15*f*
función, 15-16
desarrollo de neuronas con fenotipo adrenérgico y la BMP-2, 16
en embriogénesis cardiaca, 15
formación de hueso y cartílago, 15
homología de la señalización del, 15*f*
vías de señalización, 14-15
betaglucano, 14, 15*f*
endoglina, 14, 15*f*
proteínas SMAD, 14, 15*f*
SMAD especificas del receptor, 14, 15
y receptores con actividad tirosina-cinasa, 16
función, expresión de genes, 16
metabolismo, 16
migración y proliferación celular, 16
morfología de las células, 16
supervivencia, 16
vía de señalización, 16
efectos antiapoptóticos, 16, 16*f*
migración celular, 16, 16*f*
organización del citoesqueleto, 16, 16*f*
Factores liberadores de gonadotropinas, 41*f*, 41
Faringe, 308
Fenilcetonuria materna, 209
Fertilización, 69-80
asistida, 75-77
mecanismos para evitar la poliespermia, 75
proceso de, 74*f*
resultados de la, 75
transporte del cigoto, 75
transporte y preparación de los gametos para la, 70-75
encuentro de los gametos y reacción acrosómica, 70*f*, 73-74, 74*f*, 74*c*
enzimas acrosómicas en el humano, 74*c*
maduración de los espermatozoides, 72-73
capacitación, 73
espermatogénesis, 72-73
maduración epididimaria, 73
transporte de los espermatozoides, 70-72
conductos reproductores, femeninos, 71
genitales internos, 70*f*
masculinos, 71
genitales externos e internos, 71*f*
límites de referencia para las características del semen, 72*c*
depósito en la vagina, 71
paso por, el cuello uterino, 71-72
tubas uterinas, 72
útero, 70*f*, 72
transporte del ovocito, 70
genitales internos femeninos, 70*f*
secundario liberado de su folículo, 70*f*
variaciones en el semen, 75
Feto(s), estimación de la edad morfológica del, 149
humanos, ecografía de, de diferentes semanas de gestación, 149*f*
in utero y aún vivo, para determinar la edad, 137
Fibras, astrales, 27, 27*f*
cromosómicas, 27, 27*f*
musculares rápidas y lentas, diferencias entre, 285*c*
Fístula, traqueoesofágica, 197, 340, 342*c*
urorrectal, 197



Fisuras faciales, 251, 252*f*
Folículos anómalos, 46
Fosas nasales, desarrollo de las, 337*fG*
Fosfatasa ácida, 74*c*, 75
Fosfodegron, 18

G

β-galactosidasa, 74*c*
Gametogénesis, formación del espermatozoide y del ovocito, 33-56
alteraciones de la fertilidad masculina, 41-42
astenozoospermia, 42
azoospermia, 42
oligozoospermia, 42
síndrome de Klinefelter, 41
teratozoospermia, 42
ciclo sexual femenino, 46-53. *Véase también* Sexual femenino, ciclo
cambios, de las tubas uterinas, 51
en cuello uterino y el moco cervical, 51-52, 53*f*
en epitelio vaginal, 52-53
control hormonal del, 48*f*
hipotálamo, 48*f*, 49*f*
menstrual o uterino, 49-50
fase menstrual, 48*f*, 49
fase proliferativa o estrogénica, 48*f*, 49
fase secretora o progestacional, 48*f*, 49-51
ovárico y su control hormonal, 46-49
fase folicular, 47, 48*f*
fase lútea, 47-49, 48*f*
ovulación, 47, 48*f*
en el hombre: espermatogénesis, 35-39, 36*f*
túbulos seminíferos, 35-39, 35*f*
células espermatogénicas, 36*f*, 37-39
células sustentaculares, 36-37, 36*f*
espermatozoide maduro, 39
en la mujer: ovogénesis, 42-43
desarrollo, posnatal de los ovocitos, 43-44
prenatal de los ovocitos, 42-43
espermatozoides anómalos, 39-41
anomalías, cromosómicas, 39-40
morfológicas, 40
con movilidad anómala, 40
control hormonal de la espermatogénesis, 40-41
formación del semen, 40
origen y migración de las células germinales primordiales, 34-35, 34*f*
ovocitos y folículos anómalos, 45-46
aneuploidías, 45
folículos anómalos, 46
poliploidías, 46
regulación molecular, 53
espermatogénesis, 53
ovogénesis, 53
Ganglios, parasimpáticos y simpáticos, 445*c*
raquídeos, 445*c*
sensitivos y parasimpáticos, 445*c*
Gastrosquisis, 320-321, 320*f*
Gelatina cardíaca, 361
Gemelos, dicigóticos producidos por superfetación, 188*f*
unidos o siameses, 187, 187*f*, 188*c*
craneópagos, 187, 188c
isquiópagos, 187, 188c
picópagos, 187, 188c
toracópagos, 187, 188c
Genes, diana, 14, 16-17
Hox (*homeobox* u *homeocajas*), 5, 278f
PAX-9 y *MSX-2*, 278
Genitales externos, 138
de fetos del sexo masculino de diferentes edades, 139, 143
Gestación, feto de 10 semanas de, 143*f*
primer trimestre de, caras de fetos humanos del final del, 140*f*
fetos humanos del final del, 139*f*
segundo trimestre de, cara de fetos humanos del principio del, 141*f*
fetos humanos del principio del, 140*f*
Gigantismo, 274
Glándulas, anexas, 323-325
del cuello, 254-257. *Véase* Cara y cuello, desarrollo de
alteraciones congénitas de las, 257
hipotiroidismo congénito, 257-259
paratiroides y timo, 257, 258*f*
quistes o senos del conducto tirogloso, 259
tejido ectópico, de las glándulas paratiroides, 259
del timo, 259
síndrome de microdeleción 22q11.2, 259
tiroideo o tiroides accesoria, 259
tiroides, 255-257, 256*f*
endocrinas, 254
paratiroides, 257, 258*f*
tejido ectópico de las, 259
sebáceas, 503
sudoríparas, apocrinas, 503
ecrinas, 503, 504*f*



tarsales o de Meibomio, 482
tiroides, 255, 256*f*
β-glucoronidasa, 74*c*
β-glucosidasa, 74*c*
Glucosilación *fringe*, 18
Gonadotropina coriónica humana (hCG, *human chorionic gonadotropin*), 169

H

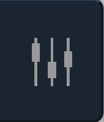
Hemivértebra, 274, 274*f*
Hendidura, facial lateral (macrostomía), 252
facial oblicua, 252
fisura o muesca nasal, 342*c*
laríngea, 336*f*, 340
laringotraqueal, 336, 336*f*, 338
Hepatoblastos, 323
Hepatoesplenomegalia, 209
Herencia, autosómica dominante, 204-205
autosómica recesiva, 205-206
ligada al X recesiva, 206
Hermafroditismo, 430-431
Hernia, anterior o de Morgagni, 231-232
diafragmática congénita, 230, 232, 342
hiatal, 232
intestinal fisiológica, reducción de la, 319*f*
posterolateral o de Bochdalek, 230, 231*f*
umbilical, 197, 318-319, 329
Hialuronidasa, 74*c*
Hidranencefalia, 465
Hidronefrosis primaria, 422, 422*f*
Hígado, desarrollo del, 324*f*
Hiperpituitarismo congénito, 274
Hiperplasia suprarrenal congénita, 435
Hipertensión pulmonar, 340
Hipertrofia, congénita del píloro, 315
pilórica, 315*f*
Hipoplasia, contra hiperplasia, 196
laríngea, 342*c*
pulmonar, 340-341, 342*f*
Hipospadias y epispadias, 432
Hipotiroidismo congénito o cretinismo, 268
Hipotrofia contra hipertrofia, 196
Holoprosencefalia, 252, 254*f*, 466, 466*f*
Hormona, antimulleriana (AMH, *anti-mullerian hormone*), 53
foliculoestimulante (FSH, *folliclestimulating hormone*), 41,41*f*
luteinizante (LH, *luteinizing hormone*), 41, 41*f*
sexuales, 209
Huesecillos del oído, 484*f*
Huesos de la cara, 445*c*

I

Ictiosis, 498
laminar (eritrodermia ictiosiforme congénita no ampular), 500
recesiva ligada al cromosoma X, 499
vulgar, 498-499
Implantación, distante de los blastocistos, 180*f*, 183*f*
ectópica extrauterina, 98
ectópica intrauterina, 98
Inhibición por contacto, 62, 63*f*
Intestino embrionario primitivo, 308, 309*f*
Intestino medio, alteraciones del, 319-322
atresia y estenosis intestinal, 321
divertículo ileal (también llamado *divertículo de Meckel*), 321
gastrosquisis, 320-321, 320*f*
hernia umbilical, 320
intestino posterior, 321
cloaca, 321-322, 322*f*
conducto anal, 322
malrotación intestinal, 321
onfalocele, 320, 320*f*
Intestino posterior, alteraciones del, 323
malformaciones anorrectales, 323
megacolon congénito, 323, 323*f*
Islotes sanguíneos, hematopoyesis en los, inicio de la, 113*f*

L

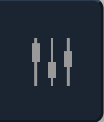
Labio hendido, 196, 251, 253*f*
Lactógeno placentario (hPL, *human placental lactogen*) o somatomamotropina coriónica humana., 169-170
Laringocele, 342*c*
Leptomeninges, 445*c*
Ligamento, falciforme, 313, 314*f*
gastrocólico, 313
gastroesplénico o gastrolienal, 313
hepatoduodenal, 313, 314*f*
hepatogástrico, 314*f*
redondo del hígado, 313



Líquido amniótico, 157
Lisencefalia, 467
Linguales, alteraciones, 254
Luxación congénita de cadera, 301

M

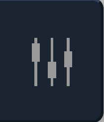
Macrocefalia, 271
Macrodoncia, 511
Malformaciones anorrectales, 323. *Véase* Intestino posterior, alteraciones del
Malrotación intestinal, 321
Maniobra, de Brant-Andrews, 525*f*, 526
de Ritgen, 526
Mano o pie hendido, 300
Médula espinal, 450-453. *Véase* Sistema nervioso
meninges, 453
mielinización de la médula espinal, 453
Médula suprarrenal, 445*c*
Meduloblastoma, 13
Megacolon, agangliónico congénito (enfermedad de Hirschsprung), 446
congénito, 323, 323*f*
Megauréter, 422
Melanoblastos, 497*f*
Melanocitos, 445*c*, 500
Membrana(s), anal, 322, 322*f*
bucofaríngea, 308, 309*f*, 353*f*
laríngea, 340
pleuroperitoneales, 227, 227*f*
timpánica, 484*f*
Mesodermo, esplácnico, 64*f*
intermedio, 267*f*
lateral, 62*f*, 267
paraaxial (intraembrionario), 104, 267
somático, 64*f*
Mesogastrio ventral, 314*f*, 323
Mesonefros (riñón transitorio), 411
Metanefros (riñón definitivo), 412, 412-414*f*, 417-418*f*
Microcefalia, 62, 209, 271, 273*f*, 466, 467*f*
Microdoncia, 511
Micrognatia, 254
Microrrizosis, 511
Miembros, alteraciones de los, 300-302
acondroplasia, 301, 302*f*
amelia-meromelia, 300
displasia tanatofórica, 302, 302*f*
luxación congénita de cadera, 301
mano o pie hendido, 300
pie equinovaro, 300
polidactilia-oligodactilia-sindactilia, 300, 300.301*f*
desarrollo de los, 291-305
formación de los, 292-299
esqueleto y articulaciones de los miembros, 296-297, 299*f*
etapas, 293, 293*f*
aleta corta, 293, 293-294*f*
brote o yema, 293, 293*f*
pala o remo, 293, 294-295*f*
inervación y vascularización de los miembros, 299
músculos de los miembros, 297
rotación de los miembros, 296, 296-298*f*
y liberación de los dedos, 295, 297-298*f*
Migración celular, mecanismos que regulan la dirección de la, 62, 63*f*
afinidad diferencial por el sustrato, 62, 63*f*
galvanotaxis, 62, 63*f*
guía por contacto, 62, 63*f*
inhibición por contacto, 62, 63*f*
quimiotaxis, 62, 63*f*
Miocelo, 265
Mola hidatiforme, fotografía de un caso de, 171*f*
Molar moriforme, 511
Molécula *Sonic Hedgehog* (SHH), 240
Monosomía X (síndrome de Turner o síndrome de Ullrich-Turner), 29*c*
Morfogénesis, errores de la, 193-213. *Véase también* Nombres específicos
alteraciones cromosómicas, 198
estructurales, 200-203, 204-205*f*
reordenamientos desequilibrados, 202
reordenamientos equilibrados, 200
numéricas, 199-200, 200-203*f*
aneuploidías, 199
euploidías, 199
clasificación de los, 194
patogenia, 194
deformación, 194, 196*f*
displasia, 194, 197*f*
disrupción, 194, 195*f*
malformación, 194, 195*f*
diagnóstico prenatal, 210
indicaciones generales de las técnicas de, 210
con riesgo, 211-212
amniocentesis, 212, 212*f*
biopsia de vellosidades coriónicas, 212
sin riesgo o riesgo mínimo, 210



ecografía, 211, 211*f*
triple marcador del suero materno, 210
otras técnicas poco frecuentes, 212-213
etiología, 198-203
patrones, 197-198
asociación, 198
defectos de campo, 197, 199*f*
monotópico, 197
politópico, 198
secuencia, 197, 196-198*f*
de Potter, 197, 198*f*
síndrome, 198
principios de la teratogénesis, 207
alteraciones multifactoriales, 210
teratógenos farmacológicos, 207-209
antibióticos, 208
anticoagulantes dicumarínicos, 208
anticonvulsivos, 209
antieméticos, 209
antineoplásicos, 209
antitiroideos, 209
carbonato de litio, 209
cloroquina, 209
hormonas sexuales, 209
quinina, 209
talidomida, 208
vitaminas, 209
teratógenos físicos
hipertermia, 207
mecánicos, 207
radiaciones atómicas, 207
rayos X, 207
teratógenos infecciosos
citomegalovirus, 209
Mycobacterium tuberculosis, 209
parvovirus B19, 209
Toxoplasma gondii, 209
Treponema pallidum, 209
virus de la inmunodeficiencia humana, 209
virus de la rubéola, 209
virus de la varicela zóster, 209
virus del herpes simple, 209
virus del Zika, 209
teratógenos metabólicos, 209-210
deficiencia del ácido fólico, 209
deficiencias nutricionales, 209
diabetes mellitus, 209
fenilcetonuria materna, 209
hipotiroidismo, 209
teratógenos químicos
alcohol, 207
bifenilos policlorinados, 207
metilmercurio, 207
nicotina, cocaína, marihuana y opiáceos, 207
solventes industriales, 207
síndrome CATCH-22. Microdeleción 22q11.2, 203-207
alteraciones ambientales, 206-207
agentes teratógenos
farmacológicos, 207
físicos, 207
metabólicos, 207
químicos, 207
alteraciones genéticas, 204-206
herencia autosómica dominante, 204-205, 207*f*
herencia autosómica recesiva, 205
herencia ligada al X dominante, 205
herencia ligada al X recesiva, 206
tipos de alteraciones morfológicas, 196-198
agenesia, 196
aplasia, 196
atavismo, 197
atresia, 197
atrofia, 196
coristoplasia, 197
disgenesia, 197
divertículo, 197
ectopia, 197
esquizoplasia, 196
estenosis, 197
fístula, 197
hernia, 197
hipoplasia contra hiperplasia, 196
hipotrofia contra hipertrofia, 196
metaplasia, 197
quiste, 197
simplasia, 196
Mórula, etapa de, 83, 84*f*
Muerte fetal, 209
Mycobacterium tuberculosis, 209

N

β-N-acetilgalactosaminidasa, 74*c*
β-N-acetilglucosaminidasa, 74*c*
Nacimiento, cálculo de la fecha probable de, 147
Prematuro, 136, 146



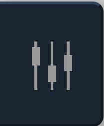
Nervio vestibulococlear, 484*f*
Neumocitos, características de los, 344
tipos 1 y 2, 340*f*, 344, 345*f*
Neurocráneo, huesos del, 267-268*f*
Neurofibromatosis (enfermedad de von Recklinghausen), 447
Neuropatía hereditaria Charcot-Marie-Tooth (CMT), 447
Neuroporos, caudal, 124, 125*f*
rostral, 124, 125*f*
NOTCH/Delta o NOTCH/Jagged, interacción, 17

O

Osificación endocondral, 266*f*
Odontoblastos, 445*c*
Oído, alteraciones auditivas del, 488
medio, 488
desarrollo del, 484
interno, 486
diagrama de flujo del desarrollo del, 485*f*
esquema de los componentes anatómicos, 484*f*
conducto auditivo externo, 484*f*
conductos semicirculares, 484*f*
huesecillos del oído, 484*f*
membrana timpánica, 484*f*
nervio vestibulococlear, 484*f*
pabellón auricular, 484*f*
tuba faringotimpánica, 484*f*
vestíbulo, 484*f*
externo, alteraciones del, 490
estenosis o atresia del conducto auditivo externo, 490
fístulas y quistes preauriculares, 490
implantación baja del pabellón auricular, 490
microtia/anotia, 490
poliotia, 490
medio, alteraciones del, 489-490
externo, 490
fusión de los huesecillos, 490
hipoplasia o aplasia de los huesecillos, 490
Ojo, alteraciones del, 482-483
anoftalmia y microftalmia, 482-483
ciclopia, 483, 483*f*
iris, 483-484
aniridia, 483
coloboma, 483
heterocromía, 483-484
policaria, 484
lente, 484
afaquia, 484
cataratas congénitas, 484
microesferofaquia, 484
opacidad corneal congénita, 483
anexos del, 476, 482*f*
conjuntiva palpebral, 482
desarrollo de los párpados, 482, 482*f*
glándulas lagrimales, 482
desarrollo del, 476-482, 485*f*
córnea, 480, 481*f*
epitelio anterior de la, 480, 481*f*
epitelio (endotelio) posterior de la, 480, 481*f*
estroma primario acelular, 480, 481
cuerpo ciliar, 479, 481*f*
esclerótica y coroides, 481-482
iris, 479, 481*f*
lente (cristalino), 480, 481*f*
retina, 477-479, 477-478*f*
estructuras anatómicas del, 477*f*
Oligodactilia, 300
Oligohidramnios, 159
feto humano masculino de 17 semanas con alteraciones por, 159*f*
Oligozoospermia, 42
Omento o epiplón menor, 313, 332
Onfalocele, 197, 320, 320*f*
Osteoblastos, 266*f*
Ovocitos, desarrollo prenatal de los, 42
Ovogénesis, 53

P

Pabellón auricular, 484*f*
implantación baja del, 490
Paladar hendido, 251-252
Páncreas, 325-326, 326*f*
anular, 327, 327*f*
Parvovirus B19, 209
Pectus excavatum, 274
Pelo, 501, 502*f*
Perforación del tabique nasal, 342*c*
Peritoneo, 308
Pie, equinovaro, 300
hendido, 300
oligodactilia en, 301*f*
Piebaldismo o albinismo parcial, 500
Piel, *Véase también* Sistema tegumentario, desarrollo del



alteraciones congénitas de la, 498-500
bebé, arlequín, 499
colodión, 499
eritrodermia ictiosiforme congénita ampular, 500
ictiosis, 498
laminar (eritrodermia ictiosiforme congénita no ampular), 500
recesiva ligada al cromosoma X, 499
vulgar, 498-499
alteraciones de la pigmentación de la, 500-501
albinismo, 500
dermatoglifos, 500
dermis, 501
piebaldismo o albinismo parcial, 500
desarrollo de las glándulas mamarias, 503-505
desarrollo de los anexos de la, 501-503
glándulas, sebáceas, 503
sudoríparas, apocrinas, 503
ecrinas, 503, 504*f*
pelo, 501, 502*f*
uñas, 503-504
desarrollo de los dientes, 505-507
ontogénesis, 507
origen y desarrollo del diente, 508*f*
regulación del patrón de la dentición, 508*c*
desarrollo estructural y diferenciación de la, 496-498
epidermis, 496-498
capa intermedia, 496, 497*f*
células transitoriamente amplificadas, 497
esquemas del desarrollo de la. 497*f*
factor de transcripción p63, 497
peridermo, 496, 497*f*
vérnix caseosa, 497, 499*f*
etapas en las que se producen las alteraciones dentales congénitas, 511-512
de aposición, 511
de copa y campana, 511
de iniciación y de yema, 511
erupción dentaria, 512
odontopatía congénita, 507-511
etapas del desarrollo dentario, 509-511
de campana, 509-510, 510*f*
de iniciación, 509
de yema o esbozo, 509
incisivo en la etapa de campana avanzada, 511*f*
terminal o de aposición, 511
origen de las células de la epidermis, 500
células, de Langerhans, 500
de Merkel, 500
melanocitos., 500
queratinocitos, 500
origen embrionario de la, 496*f*
regulación molecular del desarrollo del diente, 512
MicroRNA en la formación de los dientes, 512
Placenta, acreta o adherida, 98
increta, 99
percreta, 99
Pliegue caudal, 119-120*f*, 120-121
Polidactilia-oligodactilia-sindactilia, 300, 300-301*f*
Potter, secuencia de, mapa conceptual de la, 197, 198*f*
Polihidramnios, 159
Polimerización de α-actina, 18, 19*f*
Poliotia, 490
Poliploidías, 29
Prematurez, 209
Prematuros o pretérmino, 147
Proacrosina, 74*c*
Progesterona, 169
Pronefros (riñón primitivo), 410, 411*f*
Pterigion de la laringe, 342*c*
Pulmón(es), de fetos humanos, 341*f*
histogénesis del, 343*f*
humano, fotomicrografía de, 345*f*
Purkinje, célula de, 288*f*

Q

Queratinocitos, 496, 500
Quinina, 209
Quiste, congénito del mediastino, 342
del conducto tirogloso, 197
preauriculares, 490
uracal, 197

R

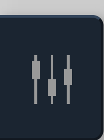
Rama, caudal del intestino medio, 316*f*, 318
cefálica del intestino medio, 316*f*, 318*f*
Receptor NOTCH, 16-17
función, 17
músculo, 17
renovación de tejidos y órganos como piel, 17
riñón, 17
sangre y vasos sanguíneos, 17



sistema nervioso, 17
vía de señalización del, 17
Receptor Patched1, 13
Renal(es), alteraciones, 419*f*
duplicación, 415, 417
Retraso del crecimiento intrauterino, 209
Riñón, ectópico, 415, 418*f*
en herradura, 196, 418, 419
mesonéfrico, 318
pélvico, 197
Rotura prematura de membranas, 159

S

Saco vitelino, 124, 125*f*, 160, 267*f*
embrión humano del estadio 16 (sexta semana) y su, 160*f*
primario, 92, 93*f*, 94
Sacos coriónicos humanos, desarrollo de, 163*f*
Semaforinas, función, 19-20
angiogénesis, 19
cáncer, 19
conectividad neuronal, 19
inmunorregulación, 19
vía de señalización de, dependiente de, 19-20
que promueven movilidad y adhesividad celular, 20*f*
Sexual femenino, ciclo, 46-53
control hormonal del, 48*f*
hipotálamo, 48*f*, 49*f*
menstrual o uterino, 49-50
fase menstrual, 48*f*, 49
fase proliferativa o estrogénica, 48*f*, 49
fase secretora o progestacional, 48*f*, 49-51
ovárico y su control hormonal, 46-49
fase folicular, 47, 48*f*
fase lútea, 47-49, 48*f*
ovulación, 47, 48*f*
Silverman-Anderson, prueba de, 527, 528*c*
Simplasia, 196
Sincitiotrofoblasto, 93, 97*f*, 161, 162*f*
Sindactilia, 196
cutánea, 300
Síndrome(s), Angelman, 86
bridas amnióticas o secuencia de la rotura del amnios, 157-159, 158*f*
cardiofacial de Cayler, 62
CATCH-22. Microdeleción 22q11.2, 203-207, 206*f*
cefalopolisindactilia de Greig, 13
DiGeorge, 62
genes contiguos, 202
Gorlin, 13
Herlyn-Werner-Wünderlich, 433
insensibilidad a los andrógenos, 432
Klinefelter, 29*c*, 41, 432
Klippel-Feil (brevicolis), 274
levoisomerismo (heterotaxia visceral con poliesplenia), 328
microdeleción 22q11.2, 62
ojos de gato (*cat eye*), 29
Prader-Willi, 86
Smith-Lemli-Opitz, 465
Turner, 432-433
velocardiofacial o de Shprintzen, 62
Waardenburg, 447
Sistema digestivo, desarrollo del, 307-332. *Véase también* Nombres específicos
alteraciones del esófago, 310-315
acalasia, 312
atresia esofágica, 310, 312*f*
duplicación esofágica, 311
esófago corto, 311
estenosis esofágica congénita, 310-311
estómago, 312-313, 314-315*f*
rotación del estómago y formación del omento mayor y menor, 313, 314*f*
bolsa omental o epiploica, 313, 314*f*
mesogastrio ventral, 313, 314*f*
alteraciones del intestino medio, 319-322
atresia y estenosis intestinal, 321
divertículo ileal (también llamado *divertículo de Meckel*), 321
gastrosquisis, 320-321, 320*f*
hernia umbilical, 320
intestino posterior, 321
cloaca, 321-322, 322*f*
conducto anal, 322
malrotación intestinal, 321
onfalocele, 320, 320*f*
alteraciones del intestino posterior, 323
malformaciones anorrectales, 323
megacolon congénito, 323, 323*f*
atresia de vías biliares, 325-326
páncreas, 325-326, 326*f*
bazo, 327-328, 329*f*
control molecular en el desarrollo del tubo digestivo, 328-330, 329*f*
desarrollo inicial del tubo digestivo, 328-329
intestino anterior y medio, 329, 329*f*



estenosis pilórica, 315, 315*f*
duodeno, 315, 316-317*f*
glándulas anexas, 323-325
hígado y vías biliares, 317*f*, 323-325
intestino embrionario primitivo, 308, 309*f*
obstrucciones del duodeno, 316-319
atresia duodenal, 316, 317*f*
colon ascendente, ciego y apéndice vermiforme, 318-319, 319*f*
estenosis duodenal, 316, 317*f*
yeyuno e ileon, 309*f*, 311*f*, 316
páncreas anular, 327, 327*f*
tubo digestivo, 308-310
esófago, 308, 310*f*
Sistema genital femenino, 42-43
ovarios, 42, 43*f*
tubas uterinas, 42, 43*f*
útero, 42, 43*f*
vagina, 42, 43*f*
Sistema muscular, alteraciones del, 284-286
artrogriposis congénita múltiple, 286
distrofias musculares, 285, 286*f*
secuencia de Poland, 284
síndrome de abdomen en ciruela pasa (síndrome de *prune belly* o de la triada), 285, 285*f*
desarrollo del, 281-289
diferencias entre las fibras musculares rápidas y lentas, 284*f*
morfogénesis muscular, 284*f*, 286¿?
músculo estriado, cardiaco, 282*f*, 286
esquelético, 282-284, 282*f*
división epiaxial e hipoaxial del miotomo, 182, 183*f*
miogénesis y su control molecular, 283, 284*f*
musculo liso, 287
Sistema nervioso, alteraciones congénitas del, 462-467
agenesia del cuerpo calloso, 466
craneofaringioma e hipófisis faríngea, 464
encefalocele (craneosquisis), 464, 465*f*
espina bífida (raquisquisis), 462-464, 464*f*
esquizencefalia, 466
hidranencefalia, 465
holoprosencefalia, 466, 466*f*
lisencefalia, 467
microcefalia, 466, 467*f*
secuencia de Arnold-Chiari, 464
síndrome de Smith-Lemli-Opitz, 465
ventriculomegalia (hidrocefalia), 464-465, 465*f*
central, histogénesis del, 442
del neuroepitelio, 442-443, 443*f*
regulación molecular del desarrollo del, 461
patrón craneocaudal, 461
patrón dorsoventral, 461
cresta neural, 443-446, 443*f*, 467
circunfaríngea, 445
craneal, 444, 445*f*
troncal, 445-446, 445*f*
defectos de cierre del tubo neural, 442
encéfalo y tallo encefálico, 453-461
mesencéfalo (cerebro medio), 456
prosencéfalo (cerebro anterior), 457-461
comisuras cerebrales, 460-461, 461*f*
corteza cerebral, 460
diencéfalo, 457, 458*f*
hipófisis, 457-458, 458*f*
telencéfalo, 458, 458-459*f*
rombencéfalo (cerebro posterior), 453-454
mielencéfalo, 454-455, 454*f*
metencéfalo, 455-456, 455*f*
plexos coroideos, 456
médula espinal, 450-453
meninges, 453
mielinización de la médula espinal, 453
neurocristopatía, 446-447
asociación CHARGE, 447
displasia frontonasal, 447
megacolon agangliónico congénito (enfermedad de Hirschsprung), 446
neurofibromatosis (enfermedad de von Recklinghausen), 447
neuropatía hereditaria Charcot-Marie-Tooth (CMT), 447
secuencia velocardiofacial (síndrome de DiGeorge), 446
síndrome de Waardenburg, 447
neurulación, 440-442, 441-442*f*
neuroectodermo y placa neural, 440, 441*f*
tubo neural y conducto neural, 440, 441*f*
organización primaria del tubo neural, 442
periférico, 467-470
formación y crecimiento neuronales, 467
nervios craneales, 468, 468*f*
nervios raquídeos (espinales), 467, 468*f*
autónomo, 468, 470*f*
sistema nervioso parasimpático, 468-469
sistema nervioso simpático, 469-470
vesículas cerebrales, 447
primarias, 447, 448*f*, 450*c*
mesencéfalo, 447, 448*f*
prosencéfalo, 447, 448*f*

rombencéfalo, 447, 448*f*
secundarias, 447, 449*f*, 450*c*
diencéfalo, 447, 449*f*
mesencéfalo, 447, 449*f*
metencéfalo, 447, 449*f*
mielencéfalo, 447, 449*f*
telencéfalo, 447, 449*f*
sistema ventricular y líquido cefalorraquídeo (cerebroespinal), 447-448
Sistema respiratorio, 335-349. *Véase también* Nombres específicos
anomalías morfológicas del, 340-341
agenesia pulmonar, 340
anomalías o variantes anatómicas en la lobulación del pulmón, 340, 342*f*
atresia y estenosis, laríngea, 340
traqueal, 340
clasificación de anomalías congénitas del, 340, 342*c*
fístula traqueoesofágica, 340
hendidura laríngea, 336*f*, 340
hipoplasia pulmonar, 340-341, 342*f*
constitución morfológica definitiva del, 336
desarrollo del, esquema que resume el, 347*f*
enfermedad por membrana hialina, 345-346, 345*f*
maduración pulmonar, 341-344
etapa alveolar, 343-344, 343*f*
características de los neumocitos, 344
tipo I y II, 344, 345*f*
características del factor surfactante pulmonar, 344
tabique interalveolar, 340*f*, 344
etapa canalicular, 342, 343*f*
etapa sacular, 343, 343*f*
etapa seudoglandular, 341, 343*f*
en un feto de 10 semanas, 345*f*
factor nuclear homologo 4 del hepatocito (HFH-4, *hepatocyte nuclear factor-4 homologue*), 341
y tinción con hematoxilina y eosina (10×), 345*f*
morfogénesis del, 336-340
desarrollo, de la hendidura laríngea, 336*f*
de las fosas nasales, 337, 337*f*
laringe y epiglotis, 336*f*, 338
hendidura laringotraqueal, 336*f*, 338
nariz y cavidad nasal, 337-338, 337*f*
tráquea, bronquios y pulmones, 338-340, 339*f*
vías respiratorias inferiores, 340*f*
Sistema tegumentario, desarrollo del, 495-514. *Véase también,* Nombres específicos
Sistema urinario, 409-438
alteraciones, 430-433
congénitas del, 415-420
agenesia renal, 415, 417-418
arterias y venas renales accesorias, 418
disgenesia renal, 416
duplicación renal, 415, 417
embriología comparada: el mesonefros del embrión de pollo, 419
extrofia vesical, 418-419
quistes, senos y fistulas del uraco, 418
riñón ectópico, 415, 418*f*
riñón en herradura, 418, 419
vejiga y uretra, 420
de la vejiga y uretra, 420-422
duplicación uretral, 420-421
hidronefrosis primaria, 422, 422*f*
megauréter, 422
persistencia del uraco, 422
uréter ectópico, 422
ureterocele, 421
válvulas ureterales congénitas, 421
del descenso testicular, 426-428
criptorquidia, 426
diferenciación fenotípica, 423, 427
conductos, mesonéfricos y paramesonéfricos, 427, 427*f*
y glándulas sexuales, en el hombre, 427, 428*f*
en la mujer, 428, 428*f*
testículo, no descendido, adquirido, 426
congénito, 426
retráctil, 426
hermafroditismo, 430-431
hipospadias y epispadias, 432
síndrome, de insensibilidad a los andrógenos, 432
de Klinefelter, 432
de Turner, 432-433
desarrollo de, 410-414
del sistema genital, 422-426
desarrollo del testículo, 424-425
diferenciación, cromosómica, 422-423
gonadal, 422-423
período diferenciado del desarrollo gonadal, 424
período indiferenciado del desarrollo gonadal, 423-424, 425*f*
derivados del mesodermo intermedio, 410
glándulas suprarrenales, 433-435
hiperplasia suprarrenal congénita, 435
malformaciones uterinas, 433
agenesia uterovaginal (síndrome de Rokitansky), 433

embriología comparada: desarrollo del ovario en el embrión de pollo, 433
hidrocolpos e hidrometrocolpos, 433
síndrome de Herlyn-Werner-Wünderlich, 433
remanentes de los conductos mesonéfricos y paramesonéfricos, 429
genitales externos, 429, 429-430*f*
femeninos, 430, 431-432*f*
masculinos, 429-430, 430-431*f*
restos de los conductos, mesonéfricos, en el hombre, 429
en la mujer, 429
paramesonéfricos en el hombre, 429
Somatometría externa fetal de la semana 9 a la 20 de gestación, 138*c*
Somitómeros, 265
Sonic Hedgehog (SHH), función, 13
carcinoma de células basales, 13
desarrollo, de los ganglios basales, 13
y control de extremidades y algunos órganos internos, 13
en células diana, 13
meduloblastoma, 13
síndrome de cefalopolisindactilia de Greig, 13
síndrome de Gorlin, 13
vía de señalización de, 13
SHH, 14*f*
SHH/PTC1-SMO, 13
en desarrollo animal, 13
en mantenimiento de las células progenitoras, 13
Superfetación o multifetación, 188
Surco laringotraqueal, 339*f*

T

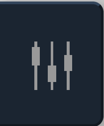
Tabique, interalveolar, 344, 345*f*
urorrectal., 321, 322*f*
Talidomida, 208
Taurodontismo, 511
Teratozoospermia, 42
Testículo, adulto, corte sagital del, 35*f*
no descendido, adquirido, 426
congénito, 426
retráctil, 426
Tetralogía de Fallot, 384-285, 387*f*, 388*f*
Tirotropina coriónica, 170
Toxoplasma gondii, 209
Transposición completa de las grandes arterias, 386-387, 389*f*
Tráquea, 329
Traqueobronquiomegalia, 342*c*
Traqueocele, 342*c*
Traqueoesofágica, fístula, 310
Traqueomalacia, 342*c*
Treponema pallidum, 209
Trisomía, del X (síndrome del triple X), 29*c*
13 (síndrome de Patau), 29*c*
18 (síndrome de Edwards), 29*c*
21 (síndrome de Down), 29*c*
Trofoblasto, 64, 64*f*, 83, 84-85*f*
Tuba, faringotimpánica, 484*f*
uterina, 70, 70*f*
Tubérculo genital, 322*f*
Túbulos seminíferos, 35, 35*f*
Túnica, albugínea, 35
vaginal, 35

U

Umbilical, cordón, 413*f*
Uñas, 503-504
Uraco, persistencia del, 422
Uréter ectópico, 422
Ureterales, brotes, 413-414*f*
Ureterocele, 421
Ullrich-Turner, síndrome de, 29*c*
Urogenital, cresta, 412
seno, 413*f*

V

Vaginal, exploración, 73*f*
Válvulas ureterales congénitas, 421
Vasculogénesis, 415
Vasos umbilicales, 125*f*
Vejiga, desarrollo de la, 421*f*
Vellosidades coriónicas, primarias, 97, 97*f*, 162, 162*f*, 163
secundarias, 97, 97*f*, 162*f*, 163
terciarias, 162*f*, 163
Velocardiofacial, secuencia (síndrome de DiGeorge), 446
Vena(s), endometriales, 168*f*
umbilical, 168*f*
Ventricular, segmento, 376-381
porción, de entrada ventricular, 377



de salida o infundíbulo, 378
trabeculada, 376
tabicacion ventricular, 379
Ventriculomegalia (hidrocefalia), 464-465, 465*f*
Vértebras, cervicales, 274
torácicas, 270
Vesícula, biliar, 316*f*, 323-325
de la lente, 64*f*
óptica, 64*f*, 123*c*, 124, 125*f*
Vestíbulo, 484*f*
Virus, herpes simple, 209
inmunodeficiencia humana, 209
rubéola, 209, 352
varicela zóster, 209
Zika, 209
Viscerocráneo, huesos del, de un feto de término, 269*f*
Vitaminas, 209
Vómer, hueso, 268*c*

W

Wnt/Frizzled, 12-13
función, 13
receptores frizzled, 12
vías de señalización, 12-13
canónica (Wnt/b-catenina), 12-13, 12*f*
contacto SHH/PTC1, 13
dependiente de Ca2+ (Wnt/Ca2+), 13
no canónica (Wnt/JUN-cinasa), 13
promovidas por, 13*f*

Y

Yema(s), broncopulmonar, 338
bronquiales, 339*f*
del miembro superior, 125*f*
linguales laterales, 248*f*
pancreática dorsal, 316*f*
Yeyuno, 316, 317-318

Z

Zona de actividad polarizante (ZAP), 292
Zona pelúcida, 73-75, 74*f*, 84-85*f*

